

Saija Sydänmaanlakka

Transkraniaalinen tasavirtastimulaatio - selvitys menetelmän soveltamisesta

Sähkötekniikan korkeakoulu

Diplomityö, joka on jätetty opinnäytteenä tarkastettavaksi
diplomi-insinöörin tutkintoa varten Espoossa 19.02.2013.

Työn valvoja:

Prof. Raimo Sepponen

Työn ohjaaja:

Prof. Raimo Sepponen



Aalto-yliopisto
Sähkötekniikan korkeakoulu

AALTO-YLIOPISTO
Sähkötekniikan korkeakoulu

DIPLOMITYÖN
TIIVISTELMÄ

Tekijä: Saija Sydänmaanlakka

Työn nimi: Transkraniaalinen tasavirtastimulaatio - selvitys menetelmän soveltamisesta

Päivämäärä: 19.02.2013

Kieli: suomi

Sivumäärä: 11+93

Elektroniikan laitos

Professuuri: Sovellettu elektroniikka

Koodi: S-66

Valvoja: Prof. Raimo Sepponen

Ohjaaja: Prof. Raimo Sepponen

Tässä työssä perehdytään non-invasiiviseen hermosolun kynnysjännitteen alapuolella toimivaan aivokuorten hermosolujen stimuloitintapaan, jota kutsutaan transkraniaaliseksi tasavirtastimulaatioksi, tDCS. Stimuloinnissa pieni tasavirta syötetään päänahkaan kahden pintaelektrodin eli anodin ja katodin avulla. Hermosolujen modulointi tapahtuu polarisaation avulla. Anodinen stimulaatio lisää hermosolujen spontaanista aktiivisuutta kun taas katodinen stimulaatio vähentää näitä ominaisuuksia. Stimulaatio muuttaa hermoston toimintaa, joka voi kestää jopa muutaman tunnin stimulaation jälkeen. Näitä vaikutuksia kutsutaan jälkivaikutuksiksi. Stimulaation tekniikka on helppokäyttöinen ja edullinen. Tutkimuksissa stimulaatio ei ole aiheuttanut vakavia haittavaikutuksia terveille ihmisille eikä potilaille.

tDCS-stimulaatio on lisännyt 2000-luvun alusta lähtien tutkijoiden kiinnostusta sen hyvien ominaisuuksien vuoksi. Monissa tutkimuksissa stimulaation hyödyllisyys on havaittu neurologisissa ja psykologisissa sairauksissa, kuten myös kognitiivisten toimintojen parantajana. Stimulaation haittapuolina ovat vaikutusalueen huono kohdistettavuus ja puutteelliset tiedot hoidon turvallisuuteen vaikuttavista tekijöistä. Hoidon turvallisuutta tulee tutkia lisää. Markkinoilla on jo monia pääosin tutkimuskäyttöön tarkoitettuja tDCS-stimulaatioon soveltuvia laitteita.

tDCS-laitteen toiminnallisuus on hyvin yksinkertainen. Lisäksi laite tarvitsee turvallisuuden takaavia ominaisuuksia. Nämä asiat huomioon ottaen työssä on suunniteltu rakenne tDCS-laitteelle.

Vaikkakin stimulaation tekniikkaa on jo sovellettu pitkään, stimulaation toimintatapaa ei vielä täysin tunneta. tDCS:ta tutkitaan tällä hetkellä paljon. Stimulaatiota pidetään yleisesti turvallisena, kun tarvittavat turvallisuustekijät otetaan huomioon. Useista tutkimuksista käy ilmi, että tDCS-stimulaatiolla on mahdollisuudet tulla tehokkaaksi hoitokeinoksi neurologisissa ja psykologisissa sairauksissa.

Avainsanat: hermosolu, transkraniaalinen tasavirtastimulaatio, tDCS, anodinen, katodinen

AALTO UNIVERSITY
School of Electrical Engineering

ABSTRACT OF THE
MASTER'S THESIS

Author: Saija Sydänmaanlakka

Title: A review of applications of transcranial direct current stimulation

Date: 19.02.2013

Language: Finnish

Number of pages: 11+93

Department of Electronics engineering

Professorship: Applied electronics

Code: S-66

Supervisor: Prof. Raimo Sepponen

Instructor: Prof. Raimo Sepponen

This thesis focuses on a non-invasive subthreshold brain stimulation method called transcranial direct current stimulation (tDCS). Stimulation modulates the neuronal excitability of the cerebral cortex with a constant weak direct current. Current is transmitted from a pair of scalp surface electrodes, anode and cathode. The modulation of neurons occurs with polarization. Anodal stimulation increases the neuronal spontaneous activity and firing rates whereas cathodal stimulation decreases these effects. Stimulation alters the neuronal action which can last from the end of the stimulation to a couple of hours. These effects are called after-effects. The method is easy to operate, inexpensive and has not caused severe adverse effects in either subjects or patients in experimental studies.

Since the last decade, research interest in clinical applications of tDCS has grown due to its beneficial effects. In many studies, the stimulation proved advantageous in treatment of neurological and psychological diseases and led to improvements in cognitive functions. These benefits stem from the ability of tDCS to change neuronal activity both during and after stimulation. tDCS has also shown promising results in research for stroke rehabilitation and severe depression. The disadvantages of tDCS, however, are inexact focality and lack of safety aspects. Safety of tDCS needs to be studied in more detail. For research purposes, there are many commercially available devices targeted to this use.

In principle, the tDCS device is very simple to make. In addition to basic functions, tDCS requires patient safety related features. In this thesis, the basics of a device were designed, which can be used for research purposes.

Although methods of tDCS have been already applied for a long time, the mechanism of the actions are still mostly unknown. Studies using this stimulation are currently popular among researchers. In experimental research, tDCS stimulation is considered safe as long as the safety factors are kept in mind. Many studies believe that this stimulation has the potential to become a treatment for many neurological and psychological diseases.

Keywords: neuron, transcranial direct current stimulation, tDCS, anodal, cathodal,

Alkusanat

Tämä työ on tehty sähkötekniikan korkeakoulun elektroniikan laitokselle. Haluan kiittää työn ohjaajaa ja valvojaa Raimo Sepposta mielenkiintoisesta aiheesta ja mahdollisuudesta diplomityön tekemiseen elektroniikan laitoksella. Lisäksi haluan kiittää elektroniikan laitoksen henkilökunnasta tekniikan tohtoria Paavo Porvaria mukavista juttutuokioista diplomityöhön liittyvissä asioissa sekä laboratorioinsinööriä Matti Linnavuota, jonka kautta sain työpisteen laitokselta.

Suuret kiitokset Veera Sydänmaanlakalle työn kirjoitusasun tarkistuksesta ja oikoluvusta. Kiitos vanhemmilleni saamastani kannustuksesta sekä opintojeni että lopputyön aikana.

Lopuksi suuri kiitos aviomiehelleni Villelle työn aikana saamastani tuesta, avusta ja kannustuksesta.

Viimeinkin pitkä uurastus palkitaan.

Otaniemessä 19.02.2013

Saija Sydänmaanlakka

Sisällysluettelo

Tiivistelmä.....	i
Abstract.....	ii
Alkusanat.....	iii
Sisällysluettelo.....	iv
Käsitteet.....	vii
Lyhenteet.....	viii
Symbolit.....	x
1 Johdanto.....	1
2 Aivokuoren anatomia ja hermosolun sähköinen toiminta.....	4
2.1 Pään ja aivokuoren rakenne.....	4
2.1.1 Aivolohkot ja primääriset aivokuoret.....	6
2.2 Hermoimpulssi.....	8
2.2.1 Hermosolu.....	8
2.2.2 Hermoston tukisolut eli gliasolut.....	10
2.2.3 Aivokuoren neuronit.....	10
2.2.4 Hermosolun lepojännite.....	12
2.2.5 Aktiopotentiaalin synty.....	14
2.2.6 Synapsi.....	16
2.2.7 Keskushermoston välittäjäaineet.....	17
2.2.8 EEG ja herätepotentiaali.....	18
3 Transkraniaalinen tasavirtastimulaatio (tDCS).....	20
3.1 Sähköterapiasta tDCS-stimulaatioon.....	20
3.2 tDCS:n tieteellinen toiminta ja laitteisto.....	22
3.2.1 Elektrodit.....	23
3.2.2 Elektrodien kiinnitys.....	27
3.2.3 Tasavirta ja virrantiheys.....	27
3.2.4 Stimulaation kesto.....	28
3.2.5 Toiminta.....	29
3.2.6 Stimulaatioparametrit.....	31

3.2.7	Virrantiheyden jakautuminen aivoissa.....	31
3.2.8	Sähkökentän vaikutus ja voimakkuus.....	33
3.3	Kliininen toiminta eli vaikutus solutasolla.....	36
3.3.1	Anodinen stimulaatio.....	36
3.3.2	Katodinen stimulaatio.....	36
3.3.3	Sham-stimulaatio.....	37
3.3.4	Jälkivaikutukset (after effects) ja tutkimukset lääkeaineiden vaikutuksista.	38
3.4	tDCS:n hyödyt.....	40
3.4.1	Turvallisuus.....	40
3.4.2	tDCS vastaan rTMS.....	43
3.5	tDCS:n haasteet ja vaikeudet.....	44
3.5.1	Tekniset haasteet.....	44
3.5.2	Turvallisuusasiat.....	45
3.6	tDCS:n hoidot.....	49
3.7	Valmistajat.....	52
3.7.1	NeuroConn GmbH	52
3.7.2	Newronika Srl	55
3.7.3	Soterixmedical.....	57
3.7.4	Trans Cranial Technologies.....	60
3.8	Stimulaatiosovellukset.....	61
3.8.1	HD-tDCS (High-definition tDCS).....	61
3.8.2	tsDCS (transcutaneous spinal direct current stimulation).....	63
3.8.3	Slow-oscillatory tDCS.....	64
4	Kokeellinen osuus.....	65
4.1	Vierailu Biomedicumiin 11.1.2013.....	65
4.2	tDCS-laitteen suunnittelu.....	66
4.2.1	Tekniset vaatimukset.....	67
4.2.2	Tekninen toteutus.....	68
4.2.3	Laitteen toiminnallisuus.....	71
4.2.4	Jatkokehittely.....	72
5	Tulokset.....	74
6	Pohdintaa.....	77

6.1 Tekninen toiminta.....	77
6.2 Kliininen toiminta.....	78
6.3 Turvallisuus ja käyttö.....	79
6.4 Tulevaisuuden näkymät.....	81
7 Yhteenveto ja johtopäätökset.....	83
Lähteet.....	86
Liitteet.....	93

Käsitteet

Aksoni	Hermosolun viejähaarake
Aktiopotentiali	Sähköinen hermoimpulssi
Anodi	Positiivisesti varautunut elektrodi
Dendriitti	Hermosolun tuojahaarake
Depolarisaatio	Solukalvojännitteen nousu
Elektrodi	Sähköisen virtapiirin osa, joka muuntaa virran väliaineeseen tai väliaineesta virtapiiriin
Hemisfääri	Aivopuolisko
Hyperpolarisaatio	Solukalvojännitteen lasku lepopotentiaalin alapuolelle
Implantti	Kehon sisälle asetettu vieras esine
Invasiivinen	Kirurgista toimenpidettä vaativa
Ioni	Sähköisesti varautunut atomi
Johtavuus	Kyky kuljettaa virtaa
Jännite	Kahden paikallisen potentiaalin välinen ero
Katodi	Negatiivisesti varautunut elektrodi
Konsentraatio	Liuoksen pitoisuus tietylle liuokseen liuenneelle aineelle
Kynnysjännite	Aktiopotentialiin vaadittava solukalvon jännite
Neuroni	Hermosolu
Non-invasiivinen	Ei vaadi kirurgista toimenpidettä
Plastisuus	Muokkautuvuus
Polarisaatio	Anodin tai katodin kudokseen aiheuttama varausilmiö
Resistanssi	Vastus
Stimulaatio	Toimenpide, jossa keskushermoston toimintaan vaikutetaan ärsykkeellä
Synapsi	Hermo-hermoliitos, hermo-lihasliitos tai hermo-rauhasliitos
Taajuus	Vaihtelevan signaalin jaksonpituuden käänteisluku
Virta	Aiheutuu varauksenkuljettajien liikkeestä

Lyhenteet

AD	Analog to digital
ADM	Abductor digiti minimi
ATP	Adenosiinitrifosfaatti
Ca ²⁺	Kalsiumioni
CES	Cranial electrical stimulation
Cl ⁻	Kloori-ioni
CNS	Central nervous system, keskushermosto
DA	Digital to analog
DBS	Deep brain stimulation, syväaivostimulaatio
DC	Direct current, tasavirta
ECT	Electroconvulsive therapy, sähköshokkihoito
EEG	Electroencephalogram, aivosähkökäyrä
EPSP	Eksitatorinen/eksitoiva postsynaptinen potentiaali
fMRI	Funktionaalinen MRI
GABA	Gamma-aminobutyric acid, gamma-aminovoihappo
GVS	Galvanic Vestibular Stimulation
HD-tDCS	High-definition tDCS
IPSP	Inhibitorinen/inhiboiva postsynaptinen potentiaali
K ⁺	Kaliumioni
LCD	Liquid Crystal Display, nestekidenäyttö
LED	Light-emitting Diode
Log	Logaritmi
LTD	Long term depression, pitkäaikainen synapsin ehtyminen
LTE	Limited total energy
LTP	Long term potentiation, pitkäaikainen synapsin potentiaatio
M1	Primäärinen motorinen aivokuori
MCU	Microcontroller unit, mikrokontrolleri
MEP	Motor evoked potential, motorinen herätepotentiaali
mol	Mooli
MRI	Magnetic resonance imaging, magneettikuvaus
Na ⁺	Natriumioni
NMDA	N-metyyli D-asparagiinihappo

pH	Happamuus
PNS	Peripheral nervous system, ääreishermosto
rTMS	Repetitive transcranial magnetic stimulation, toistuva transkraniaalinen magneettistimulaatio
S1	Primäärinen somatosensorinen aivokuori
SCS	Spinal cord stimulation, selkäydistimulaatio
SEP	Somatosensory evoked potential, somatosensorinen herätepotentiaali
tACS	Transcranial alternating current stimulation, transkraniaalinen vaihtovirtastimulaatio
tDCS	Transcranial direct current stimulation, transkraniaalinen tasavirtastimulaatio
TES	Transcranial electrical stimulation, transkraniaalinen sähköstimulaatio
TMS	Transcranial magnetic stimulation, transkraniaalinen magneettistimulaatio
tRNS	Transcranial random noise stimulation
tsDCS	Trancutaneous spinal direct current stimulation
V1	Primäärinen visuaalinen aivokuori
VEP	Visual evoked potential, visuaalinen herätepotentiaali

Symbolit

∇^2	Laplace-operaattori
∇	Nabla-operaattori
$[ioni]_i$	Ionin konsentraatio solukalvon sisäpuolella
$[ioni]_o$	Ionin konsentraatio solukalvon ulkopuolella
A	Pinta-ala
A	Ampeeri, virran yksikkö
C	Coulombi, sähkövarauksen yksikkö
E	Sähkökentän voimakkuus
E_c	Solukalvon tasapainojännite
E_M	Solukalvon jännite
F	Faradayn vakio [$9,649 \cdot 10^4$ C/mol]
Hz	Hertsi, taajuuden yksikkö
I	Sähkövirta
I_e	Hoitovirta
J	Virrantiheys
K	Kelvin, lämpötilan yksikkö
M	Konsentraation yksikkö [mol/l]
P	Teho
P_{Cl}	Kloori-ionin läpäisevyyskerroin solukalvon läpi
P_K	Kaliumionin läpäisevyyskerroin solukalvon läpi
P_{Na}	Natriumionin läpäisevyyskerroin solukalvon läpi
Q_k	Kokonaisvaraus
R	Resistanssi
R	Yleinen kaasuvakio [$8,314$ J/(mol·K)]
R_e	Elektrodien välinen resistanssi
s	Sekunti, ajan yksikkö
S	Siemens, konduktanssin yksikkö
T	Lämpötila kelvineinä [K]
t	Aika
T	Tesla, magneettikentän tiheyden yksikkö
U_e	Elektrodien välinen jännite
V	Voltti, jännitteen yksikkö

W	Watti, tehon yksikkö
z_{ioni}	Ionin valenssi
σ	Johtavuus väliaineessa
ϕ	Sähköpotentiaali
Ω	Ohmi, resistanssin yksikkö

1 Johdanto

Potilashoidossa ihanteellinen tekninen hoitotoimenpide suoritettaisiin potilaalle ilman suurempia esivalmisteluja. Ihanteellisesti toimenpide olisi helppokäyttöinen, turvallinen, miellyttävä potilaalle ja tietenkin parantaisi tai lieventäisi potilaan oireita. Kallis hoitomuoto on aina suuri investointi sekä potilaalle että sairaalalle, joten edullisemmat ratkaisut hoitomuotoina ovat tervetulleita. Kirurgisia toimenpiteitä vaativat invasiiviset hoitomuodot kuten esimerkiksi syväaivostimulaatio (DBS) (Nitsche & Paulus 2011) tai selkäydinstimulaatio (SCS) (Cogiamanian et al 2012) ovat toki tehokkaita, mutta vaativat potilaalle tehtäviä alustavia toimenpiteitä. Vaihtoehtona invasiivisille stimulaatioille on tullut non-invasiiviset stimuloinnit, joissa hoidon suorittaminen ei vaadi kirurgista operaatiota; stimulointi suoritetaan kehon ulkopuolelta annettavalla ärsykkeellä, joka voi olla elektrodien avulla päähän syötetty sähkövirta tai pään yläpuolelle asetetun kelan aiheuttama magneettikenttä. Stimulaation tarkoituksena on annetun ärsytyksen avulla vaikuttaa tiettyyn keskushermoston osan toimintaan siten, että haluttu parantava vaikutus saadaan aikaan. Non-invasiivisen menetelmän voisi katsoa olevan siten miellyttävämpi potilaalle.

Transkraniaalinen tasavirtastimulaatio, josta käytetään lyhennettä tDCS, on noussut uudelleen tutkijoiden tietoisuuteen 2000-luvun alusta lähtien. Stimulaatiossa käytetään ärsykkeenä pientä tasavirtaa, joka syötetään kehoon yleensä kahden pintaelektrodin, anodin ja katodin avulla. Pintaelektrodit asetetaan päänahalle tiettyihin paikkoihin. Noin puolet tästä pienestä tasavirrasta kulkeutuu transkraniaalisesti eli kallon lävitse aivokuorelle asti ja vaikuttaa aivokuoren hermosolujen toimintaan.

Tasavirtaan perustuvaa stimulaatiotekniikkaa tutkittiin ja käytettiin jo 1800-luvulla mentaalisten sairauksien hoidossa. 1900-luvulla tekniikka tunnettiin nimellä aivojen tasavirtapolarisaatio. Stimulaatio ei kuitenkaan noussut suurempaan menestykseen vaihtoehtojen ja tehokkaampien hoitomuotojen takia.

tDCS on herättänyt runsaasti mielenkiintoa tutkijoiden keskuudessa, sillä stimulaatiolla on mahdollisuuksia neurologisten ja psykologisten sairauksien hoidossa. Se on vaivaton, non-invasiivinen ja edullinen toimenpide, joka tutkimuksien perusteella on suurimmaksi osaksi aiheuttanut käyttäjille vain pientä kihelmöintiä tai kutinaa stimulaatiokohdassa. Stimulaation vaikutustapaa ei vielä täysin tunneta. Tiedetään kuitenkin, että tDCS:llä annettu anodinen stimulaatio aktivoi aivokuoren hermosolujen toimintoja ja vastaavasti tDCS:n katodinen stimulaatio vähentää niitä. tDCS aiheuttaa stimulaation jälkeisiä vaikutuksia. Vielä ei ole löydetty tarkasti tekijöitä, jotka ovat näiden jälkivaikutuksien takana. tDCS:n toimintaan vaikuttavat useat parametrit, joiden suuruudet ovat tutkimuksissa rajattu tietyille välille. Näitä ovat stimulaatiossa käytettävän virran suuruus, päänahalle asetettavien pintaelektrodioiden koko, elektrodien sijoitus, virrantiheys, elektrodin polarisaatio eli onko vaikuttava elektrodi anodi vai katodi sekä stimulaationkesto, joka vaikuttaa stimulaation jälkivaikutusten kestoon. Vaihtelemalla osatekijöiden suuruuksia tai sijaintia saadaan myös eri tavalla vaikuttavia stimulaatioita.

Tässä työssä keskitytään transkraniaaliseen tasavirtastimulaatioon. Työn tarkoituksena on perehtyä tDCS:n tekniikkaan, siihen miten stimulaatio vaikuttaa solutasolla eli kliinisesti sekä stimulaation hyötyihin että vaikeuksiin. Tarkoituksena on myös selvittää tDCS stimulaation nykyaikainen tilanne ja tulevaisuuden näkymät. Työ on tehty kirjallisuuskatsauksena aiheesta kirjoitettujen tieteellisten tekstien pohjalta.

tDCS vaikuttaa aivojen hermosolujen toimintaan, joten työn toisessa luvussa tutustutaan päähän ja aivokuoren anatomiaan sekä selvitetään, miten hermosolut välittävät hermoimpulssin. Seuraavassa luvussa kerrotaan yleisesti transkraniaalisesta tasavirtastimulaatiosta. Luku aloitetaan kertomalla tDCS:n historiasta lähtien antiikin sähköterapian ajoista. Sen jälkeen esitetään tDCS-stimulaatioon tarvittavaa laitteistoa ja stimulaation teknistä toimintaa. Seuraavana kerrotaan tDCS:n kliinisistä vaikutuksista, stimulaation hyödyistä ja haitoista sekä haasteista. Luvussa tutustutaan myös tDCS- laitevalmistajiin sekä muihin stimulaatiomuotoihin, jotka toimivat tDCS tekniikkaa hyväksi käyttäen. Neljännessä luvussa on työn kokeellinen osuus, johon kuuluu tDCS aiheinen vierailu Biomedicumiin

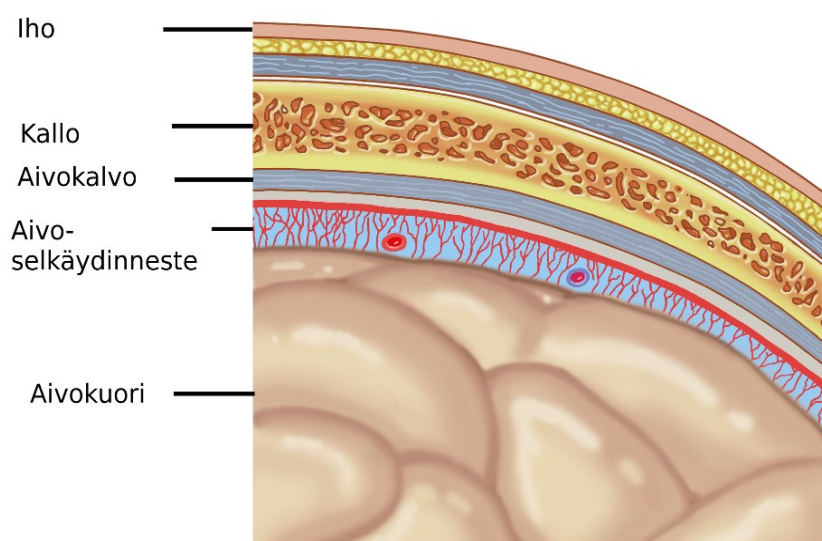
ja tDCS-laitteen tekninen suunnittelu. Työn tulokset on esitetty luvussa viisi. Aiheesta syntynyttä pohdintaa ja tulevaisuuden näkymien tarkastelua käsitellään luvussa kuusi. Lopuksi luvussa seitsemän esitellään työn yhteenveto ja johtopäätökset.

2 Aivokuoren anatomia ja hermosolun sähköinen toiminta

Päähän kohdistuvalla neurostimulaatiolla halutaan vaikuttaa aivojen toimintaan. Todellisuudessa stimulaatio vaikuttaa aivoja peittävän osan eli aivokuoren hermosolujen toimintaan. Tässä luvussa käsitellään pään kudoksellista rakennetta, aivojen uloimman osan eli aivokuoren rakennetta sekä hermoimpulssin johtumista ja kulkua hermosolussa.

2.1 Pään ja aivokuoren rakenne

Ihmisen päästä otettu keskiviivan suuntainen poikkileikkaus osoittaisi, että pää koostuu useista erilaisista kudosterroksista. Pään uloin osa on ihokudosta eli päänahkaa. Sen alapuolella on kova luukudos, jota kutsutaan kalloksi. Kallon ja aivokudoksen väliin jää kolme keskushermostoa peittävää sidekudoksesta muodostunutta aivokalvoa, jotka ovat uloimmasta lähtien kovakalvo, lukinkalvo ja pehmeäkalvo. Kalvojen välissä kiertää aivo-selkäydinnestettä eli likvoria, joka suojaa ja tukee hermokudosta. Kalvojen alla on harmaan aineen muodostama aivokuori. Kuvassa 1 on esitetty pään rakenne. Kerroksien välistä löytyy myös rasva- ja verikudosta. Harmaa-aine sisältää paljon hermosolujen soomaosia, dendriittejä ja myeliinisoitumattomia hermosolujen viejähaarakkeita eli aksoneita. Aivokuoren paksuus vaihtelee eri alueilla välillä 1,5-4,5mm (Gazzaniga et al 2002). Aivokuoren alapuoli on valkoista ainetta. Valkoinen aine saa värinsä myeliinisoituneista aksoneista eli hermosolun viejähaarakkeista, joita kyseinen aine sisältää. (Tortora & Derrickson 2006)

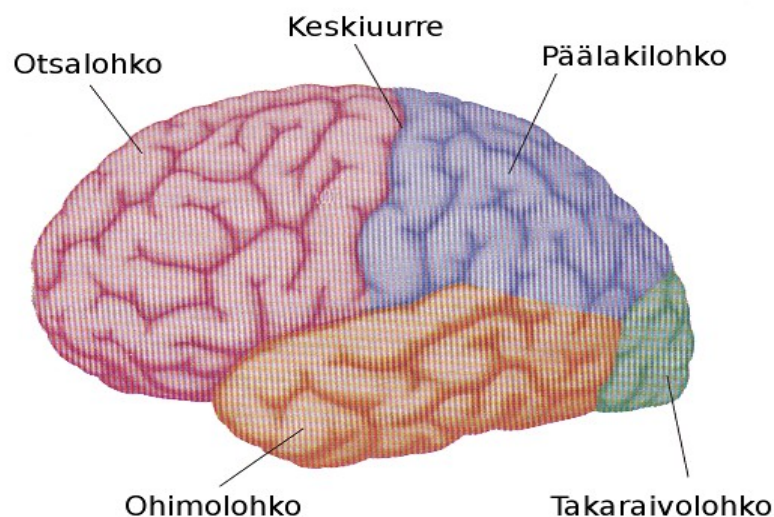


Kuva 1. Pään kerroksellinen koostumus (Metropolitan NeuroEar Group 2012)

Ihmisen hermosto jaetaan keskushermostoon (engl. central nervous system, CNS) ja ääreishermostoon (engl. peripheral nervous system, PNS). Keskushermostoon kuuluvat aivot ja selkäydin. Ääreishermosto käsittää kaiken muun hermoston, joka sijaitsee aivojen ja selkäytimen ulkopuolella. Ääreishermosto tuo keskushermostolle sensorista tietoa, eli informaatiota tuntoelimistä ja välittää motorisen tiedon keskushermostosta lihaksiin ja rauhasiin. Ääreishermoston muodostavat hermosolut lähtevät joko aivoista tai selkäytimestä. Ääreishermosto voidaan jakaa kahtia, somaattiseen ja autonomiseen hermostoon. Somaattinen hermosto ohjaa kaikkien tahdonalaisten lihasten eli luustolihaksien toimintaa ja liikkeiden säätelyä. Kehon tahdosta riippumattomia toimintoja, kuten esimerkiksi sydämen toimintaa, ruuansulatusta, ohjaa autonominen hermosto, joka jaetaan sympaattiseen ja parasympaattiseen hermostoon. (Tortora & Derrickson 2006)

2.1.1 Aivolohkot ja primääriset aivokuoret

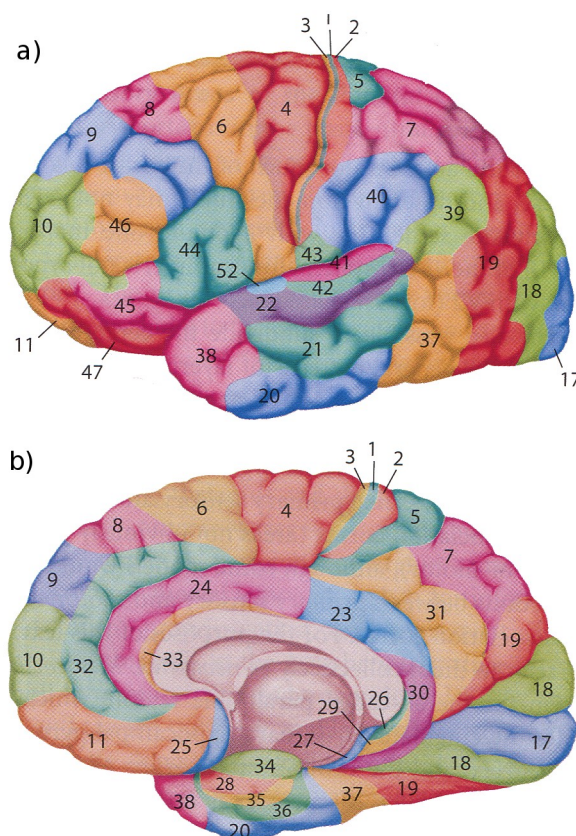
Aivokuori on runsaasti poimuuntunut. Vain kolmasosa aivokuoresta on näkyvissä, sillä loput jäävät aivokuorella olevien syvien uurteiden sisään. Aivot jaetaan kahteen symmetriseen, oikeaan ja vasempaan aivopuoliskoon, hemisfääriin. Oikean puoleinen aivopuolisko säätelee kehon vasemmanpuolista osaa ja toisinpäin. Aivopuolisko jaetaan neljään lohkoon, jotka ovat otsalohko, ohimolohko, päälakilohko ja takaraivolohko, kuva 2. Aivojen keskiuurre (Central fissure) erottaa etulohkon päälakilohkosta ja sivu-uurre (Sylvian fissure) ohimolohkon otsa- ja päälakilohkoista. (Thompson 1985)



Kuva 2: Aivolohkot. (Gazzaniga et al 2002)

Jokaisella aivokuoren osalla on oma toiminta ja ne ovat erikoistuneet tietyn kehon alueen säätelyyn. Brodmann jakoi vuonna 1909 isoivokuoren 52:n osaan, kuvassa 3. Näistä aivojen alueista käytetään nimitystä Brodmannin alueet. Työn kannalta tärkeimmät aivokuoren osa-alueet ovat heti keskiuurteen etupuolella otsalohkon alueella sijaitseva primäärinen motorinen alue (alue 4), heti keskiuurteen takapuolella päälakilohkossa sijaitseva primäärinen somatosensorinen alue (alueet 1,2 ja 3) ja takaraivolohkossa sijaitse-

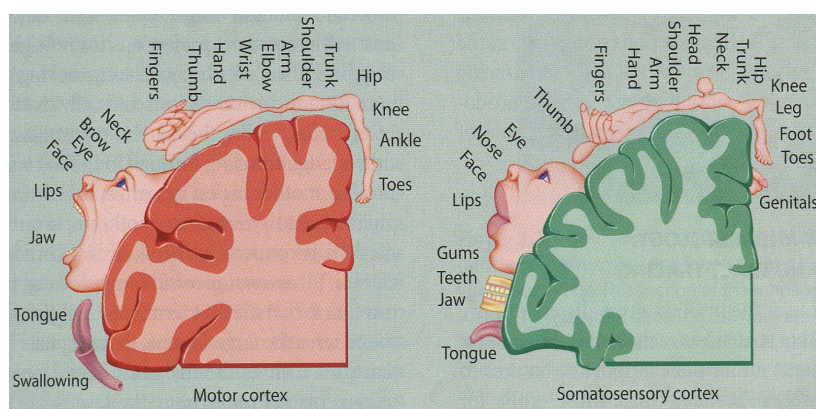
va primäärinen visuaalinen alue (alue 17). Näihin alueisiin viitataan tutkimuksissa lyhenteillä M1, S1 ja V1 (Utz et al 2010). Otsalohkon etuosassa on prefrontaalinen aivokuori, joka säätelee kognitiivisia toimintoja ja käyttäytymistä. (Gazzaniga et al 2002)



Kuva 3. Brodmannin alueet kuvattuna a) vasemmalla aivopuoliskolla ja b) oikealla aivopuoliskolla aivojen sisäpuolelta kuvattuna. (Gazzaniga et al 2002)

Primäärinen somatosensorinen alue vastaanottaa hermoimpulsseja tuntoaistimuksista eri puolelta ihmisen kehoa. Alueen eri osat ottavat vastaan tietoa kehon eri osilta. Mitä enemmän tietyllä alueella on kyseiselle kehonosalle reseptoreita, sitä herkemmin tunnetaan kehonosaan kohdistuvat tuntemukset. Esimerkiksi huulien ja sormenpäiden alueet

ovat somatosensorisella alueella suuret (kuva 4). Primäärisen motorisen alueen eri osat ohjaavat tiettyjen lihasten supistumista. Tiettyyn alueen osaan annettu sähköinen stimulaatio aiheuttaa tiettyssä lihaksessa supistumisen kehon vastakkaisella puolella. (Gazzaniga et al 2002) Kuvassa 4 on esitetty motorisen ja somatosensorisen aivokuoren eri kehon osien alueet.



Kuva 4. Motorisen ja somatosensorisen aivokuoren alueet (Gazzaniga et al 2002)

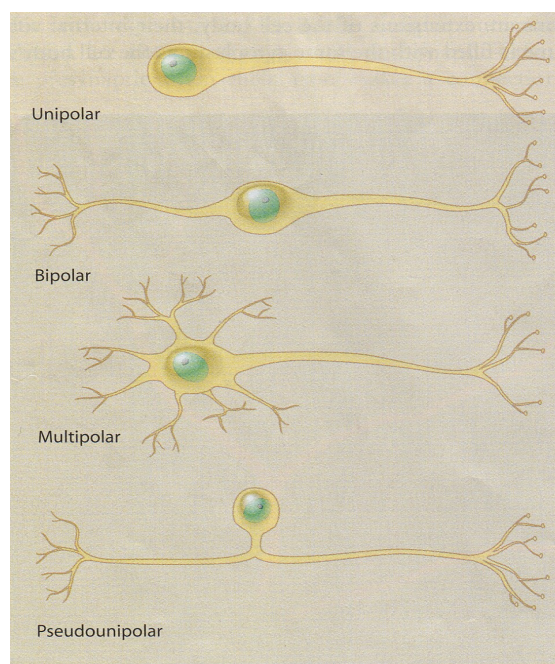
2.2 Hermoimpulssi

Ihmisen hermostoa voisi verrata dataliikenneverkkoon; hermosolut ovat muodostaneet verkon, jossa tietoa eli dataa kuljettavat sähköiset hermoimpulssit. Impulssin siirtyminen hermosolusta toiseen tapahtuu yleensä synapsissa kemiallisesti välittäjäaineiden avulla.

2.2.1 Hermosolu

Hermosolu eli neuroni on hermokudoksen perusyksikkö, jonka tehtävänä on kuljettaa informaatiota aivoista muualle elimistöön tai toisinpäin. Informaatio kulkee sähköisenä impulssina hermosolun solukalvoa pitkin. Jokaisessa hermosolussa on soomaosa, jossa sijaitsee solun tuma ja muut solulle ominaiset solulimaorganellit. Soomaan tulee hermo-

lun tuojahaarakkeet eli dendriitit, jotka toimivat informaation kuljettajina edelliseltä hermosolulta tai aistinsolulta. Soomasta lähtee yksi pitkä viejähaarakke eli aksoni. Aksoni kuljettaa informaatiota seuraavaan hermosoluun, lihakseen tai rauhaseen. Aksonin ympärillä on yleensä myeliinituppi. Myeliinitupessa on 1-2 mm välein katkoksia, joiden kohdalla aksonikalvo jää paljaaksi. Myeliinitupen välisiä katkoksia kutsutaan Ranvier'n kuroumiksi. Katkoksien ansiosta myeliinitupellisessa aksonissa kulkevan hermoimpulsin johtumisnopeus on suurempi kuin sellaisen jossa ei ole myeliinituppea. Viejähaarakke haarautuu useiksi pienemmiksi haarakkeiksi informaatiota vastaanottavan solun lähellä. Hermosolujen rakenteessa on eroja riippuen siitä missä päin elimistöä hermosolu sijaitsee. Kaikki sisältävät kuitenkin nämä kolme peruselementtiä. (Thompson 1985) Kuvassa 5 on esitetty neljä ääreishermostosta löytyvää hermosolutyyppiä.



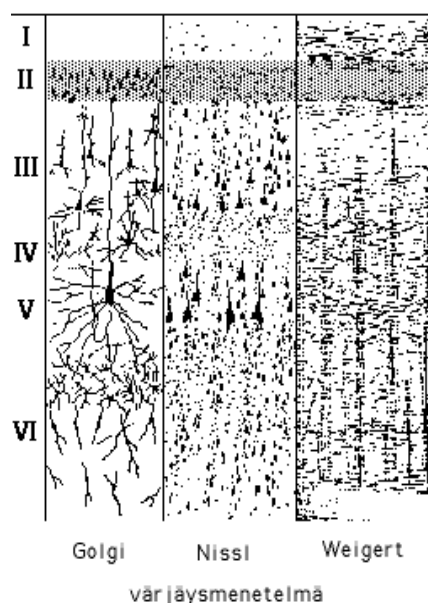
Kuva 5. Erilaisia hermosoluja, ylhäältä alas lueteltuna unipolaarinen, bipolaarinen, multipolaarinen ja pseudounipolaarinen (Gazzaniga et al 2002)

2.2.2 Hermoston tukisolut eli gliasolut

Hermokudos koostuu hermosolujen lisäksi gliasoluista eli hermotukisoluista. Nämä solut eivät vastaa informaation kulusta vaan niillä on erityisiä tehtäviä hermoston oikean toiminnan kannalta. Gliasoluja ovat astrosyytit, oligodendrosyytit, Schwannin solut, mikroglia sekä ependymaalisolut. Tukisoluja on hermostossa noin kymmenen kertaa enemmän kuin hermosoluja, joita on noin sata miljardia. Tähtimäiset astrosyytit muodostavat veri-aivoesteen (blood-brain barrier) hiussuonten eli kapillaarien ja keskushermoston välille sekä ravitsevat hermokudosta. Keskushermostossa oligodendrosyytit sekä ääreishermostossa Schwannin solut muodostavat aksonin ympärille valkoisen myeliinitupen. Mikroglia ovat syöjäsoluja, jotka fagosytoivat eli tuhoavat hermokudokselle tarpeettomat organellit, kuten tuhoutuneet neuronit. Ependymaalisolut tuottavat aivo-selkäydinnestettä, joka suojaa ja ravitsee aivoja sekä selkäydintä. (Gazzaniga et al 2002) (Tortora & Derrickson 2006)

2.2.3 Aivokuoren neuronit

Keskimäärin 3 millimetrin paksuinen aivokuori sisältää kerroksellisesti rakenteeltaan erilaisia neuroneita. Tämän ansiosta aivokuori voidaan jakaa kuuteen kerrokseen. Kuvassa 6 on käytetty kolmea värjäysmenetelmää tuomaan esille aivokuoren kerrokset. Ensimmäinen kerros on lähinnä kalloa ja kuudes kerros on aivojen puolella.



Kuva 6. Aivokuoren kerrokset esitettynä kolmella värjäysmenetelmällä (Ilmoniemi 2012)

Kuvassa vasemmalla oleva Golgin värjäys tuo esiin muutamat aivokuoren kerroksien neuronit kokonaisina. Keskellä oleva Nissin värjäys on kuvaus neuronien soomaosista eri kerroksissa. Viimeinen Weigert kuvaa hermosyiden kulkua kerroksissa. (Thompson 1985)

Uloimpana aivokuorella on molekyylikerros, jossa on paljon hermosolujen aksoneita mutta vähän soomaosia. Seuraavana on ulompi jyväsolutkerros. Kolmas kerros on ulompi pyramidisolutkerros. Pyramidinimi johtuu soomaosien muodosta. Seuraava kerros on sisempi jyväsolutkerros sitten sisempi pyramidisolutkerros ja viimeisenä eli sisimpänä on monimuotoisten solujen kerros. (Ilmoniemi 2012) Rakenteensa mukaan aivokuoren neuronit voidaan jakaa kahteen tyyppiin: pyramidaalineuroneihin ja nonpyramidaalineuroneihin (Webster 1998).

2.2.4 Hermosolun lepojännite

Solun ulkoisen nesteen ja solun sisäisen soluliman välillä on jännite-ero. Tätä jännite-eroa kutsutaan solun kalvojännitteeksi, joka aiheutuu varautuneiden ionien konsentraatioeroista solukalvon molemmiin puolin. Ionit pyrkivät kulkeutumaan solukalvon läpi suuremmasta ionipitoisuudesta pienempään päin. Näin ionille muodostuu konsentraatiogradientti eli suunta mihin ionit kulkeutuvat. Tietyn ionin aiheuttama solukalvojännite voidaan laskea Nernstin kaavan (Nernst equation)

$$E_c = \frac{RT}{z_{ioni} F} \log \frac{[ioni]_o}{[ioni]_i} , \quad (1)$$

jossa

E_c on tasapainojännite [V]

R on kaasuvakio [8,314 J/(mol·K)]

T on lämpötila kelvineinä [K]

z_{ioni} on ionin valenssi

F on Faradayn vakio [$9,649 \cdot 10^4$ C/mol]

$[ioni]_o$ on ionin konsentraatio solukalvon ulkopuolella

$[ioni]_i$ on ionin konsentraatio solukalvon sisäpuolella,

avulla kun tiedetään kyseisen ionin konsentraatio solun sisä- ja ulkopuolella. Nernstin kaava kertoo tasapainojännitteen, jolla ionien vaihto solukalvon välillä on nolla. (Webster 1998)

Kaksoisfosfolipidikerroksen muodostamassa solukalvossa on monia proteiineista muodostuneita molekyyli-rakennelmia, jotka lävistävät solukalvon. Nämä toimivat aineiden kulkeutumisaukkoina tai kuljettajina solun ulko- ja sisäpuolen välillä. Hermosolussa tärkeitä kuljettajia ovat ionikanavat, Na-K-pumput sekä reseptorikanavat. Ionit pystyvät läpäisemään solukalvon vain omantyyppisen ionikanavan läpi. Solukalvolla on sekä vuoto-kanavia, jotka ovat aina auki, että jänniteherkkiä ionikanavia, jotka aukeavat vain ärsy-

tyksestä aiheutuneen kalvojännitteen nousun vaikutuksesta. Kaliumionit (K^+) läpäisevät lepotilassa parhaiten solukalvon. Natrium- (Na^+) ja kalsiumioneiden (Ca^{2+}) läpäisevyys solukalvon läpi on heikko. Kloori-ionit (Cl^-) läpäisevät solukalvon helpommin kuin natriumionit. Hermosolun lepokalvojännitteen syntyminen perustuu juuri kaliumionien vapaaseen kulkeutumiseen solukalvon sisä- ja ulkopuolen välillä. Alkuehtona lepojännitteen syntymiseen on solun sisäpuolen suuri K^+ -ioni konsentraatio. Kaliumionit pyrkivät konsentraatiogradientin mukaan pienempään pitoisuuteen eli solukalvon ulkopuolelle, jolloin solukalvon sisälle syntyy negatiivisempi varaus solukalvon ulkopuoleen verrattuna. Tämä muutos estää kaliumioneiden takaisin virtauksen soluun, jolloin solun sisäpuoli jää negatiivisemmaksi ulkopuoleen verrattuna. Hermosolun lepojännite on noin -70 mV, joka lähentelee kaliumionien aiheuttamaa kalvojännitettä. Mikäli solukalvon konsentraatiot kaliumille on solun ulkopuolella 20 mM/l ja sisäpuolella 400 mM/l, kaavalla 1 saadaan jännitteeksi noin -75 mV. Tämä eroaa hieman hermosolun lepojännitteestä. Solukalvon heikoimmin läpäisevät natrium- ja kloori-ionit vaikuttavat lepojännitteen arvoon. (Thompson 1985) Kaavan 1 avulla voidaan laskea vain yhden ionin aiheuttama kalvojännite. Kun halutaan laskea useamman ionin aiheuttama kalvojännite, käytetään Goldman-Hodgkin-Katzin kaavaa

$$E_M = \frac{RT}{F} \log \frac{P_K [K^+]_o + P_{Na} [Na^+]_o + P_{Cl} [Cl^-]_i}{P_K [K^+]_i + P_{Na} [Na^+]_i + P_{Cl} [Cl^-]_o}, \quad (2)$$

jossa

- E_M on solukalvon jännite
- P_K on kaliumionin läpäisevyyskerroin solukalvon läpi
- P_{Na} on natriumionin läpäisevyyskerroin solukalvon läpi
- P_{Cl} on kloori-ionin läpäisevyyskerroin solukalvon läpi.

Kaavaa 2 käyttämällä saadaan lasketuksi tarkempi lepojännitteen arvo. (Webster 1998)

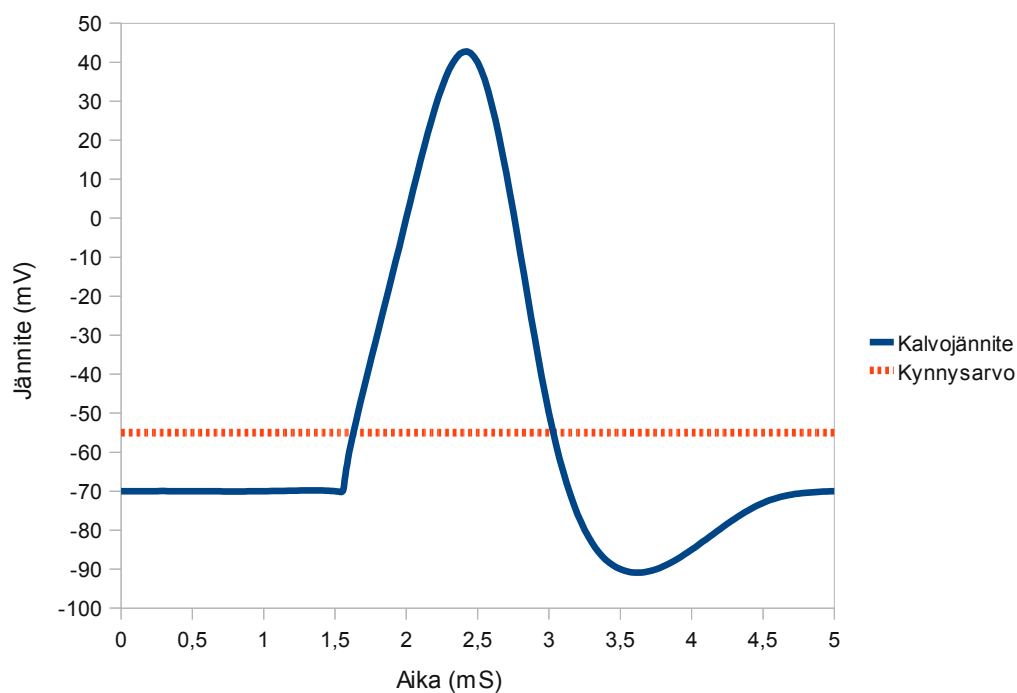
Hermosolussa kulkeneen impulssin eli aktiopotentiaalin seurauksena natrium- ja kaliumionitasapaino solukalvon välillä on muuttunut. Vuotokanavien kautta natrium ja kalium pääsevät kulkeutumaan ja muuttamaan ionien tasapainoa. Tämä tasapaino pitää saada korjattuna, jotta solukalvo pääsee takaisin lepojännitteeseen ja uusi aktiopotentiaali voi syntyä. Tämän tehtävän hoitaa solukalvolla olevat natrium-kalium-pumput. Ne pumppaavat natriumioneja ulos solusta ja kaliumioneja sisälle soluun suhteessa 3 Na^+ ulos ja 2 K^+ sisään. Natrium-kalium-pumppu käyttää toimiakseen soluhengityksestä ATP-molekyylisiin (adenosiinitrifosfaatti) sitoutunutta energiaa. (Tortora & Derrickson 2006)

2.2.5 Aktiopotentiaalin synty

Tutkimuksien mukaan transkraniaalinen tasavirtastimulaatio eroaa muista stimulaatiolajeista siten, että toimenpide ei aiheuta aktiopotentiaalia. Työn kannalta on kuitenkin tärkeää tietää, mitä tarkoittavat solukalvon depolarisaatio ja hyperpolarisaatio. Nämä termit esiintyvät työssä myöhemmin. Tapahtumat ovat mukana aktiopotentiaalin syntymisessä ja loppuvaiheessa.

Hermosolussa kulkeva sähköinen impulssi eli aktiopotentiaali saa alkunsa hermosolun ärsytyksestä. Ärsytys muuttaa hermosolun kalvojännitettä positiivisempaan suuntaan depolarisoiden hermosolua. Jos ärsytys on niin suuri, että solukalvojännite ylittää hermosolun kalvojännitteen kynnysarvon, aktiopotentiaali käynnistyy ja lähtee etenemään hermosolussa impulssina pitkin aksonia. Aktiopotentiaaleja muodostavissa soluissa on jänniteherkkiä natrium-, kalium- ja kalsium-kanavia. Hermosolun ärsytys avaa muutamia jänniteherkkiä natriumkanavia, jolloin solu alkaa depolarisoitua. Koska natriumpitoisuus on hermosolun ulkopuolella suurempi kuin solun sisällä, Na^+ -ioneja alkaa virrata sisälle hermosoluun jänniteherkkien natriumkanavien kautta. Jos depolarisoituneen solun kalvojännite ylittää aktiopotentiaaliin vaadittavan kynnysjännitteen (n. -55 mV), aktiopotentiaali tapahtuu ja useampia jänniteherkkiä natriumkanavia aukeaa lisää. Aktiopotentiaali tapahtuu ”kaikki-tai-ei mitään” periaatteella. Natriumin sisäänvirtaus muuttaa solun sisäosaa

yhä edelleen positiivisempaan suuntaan depolarisoiden hermosolua lisää. Aktiopotentiaali voi nostaa kalvojännitettä lepoarvosta -70mV jopa arvoon $+50\text{mV}$, joka on lähinnä natriumionien aiheuttamaa kalvojännitteen arvoa. Jänniteherkät K^+ -kanavat aukeavat samaan aikaan kuin jänniteherkät natriumkanavat mutta paljon hitaammin. Natriumkanavien sulkeutuessa kaliumionien ulosvirtaus voimistuu. Kalvojännitteen muuttumista takaisin negatiiviseen suuntaan kutsutaan repolarisaatioksi. Kaliumionien ulosvirtaus on voimakkaampaa kuin lepotilassa. Solukalvojännite muuttuu nopeasti lepojännitettä negatiivisemmaksi, jolloin solukalvo hyperpolarisoituu. Hyperpolarisoitunut solukalvo tarvitsee voimakkaamman ärsytyksen kynnysjännitteen ylittämiseen ja näin uuden aktiopotentiaalin syntymiseen. (Tortora & Derrickson 2006)(Thompson 1985) Kuvassa 7 on esitetty solukalvon jännitteen muuttuminen aktiopotentiaalin aikana.



Kuva 7. Kuvaus aktiopotentiaalin aikaisesta solukalvojännitteen muutoksesta ajan funktiona esitettynä.

2.2.6 Synapsi

Synapsi on kahden hermosolun, hermo-lihassolun tai hermo-rauhassolun välinen liitoskohta. Synapsissa impulssi siirtyy yleensä solusta soluun kemiallisesti välittäjäaineiden eli viestiaineiden avulla. Harvoissa tapauksissa impulssi siirtyy suoraan sähköisesti solusta soluun. Sydän on elimistön tärkein elin, jossa impulssi siirtyy tällä tavalla suoraan aukkoliitoksien avulla sydänlihassolusta toiseen. (Tortora & Derrickson 2006)

Ennen synapsia aksoni haaroittuu useiksi pienemmiksi päätehaaroiksi. Synapsiin saapuneen hermopäätteen solukalvoa kutsutaan presynaptiseksi kalvoksi. Vastaavasti vastaanottavan solun solukalvoa kutsutaan postsynaptiseksi kalvoksi. Kalvojen väliin jää 20–50 nanometrin levyinen synapsirako, jossa aineiden vaihto tapahtuu. Presynaptisen puolen hermopäätteessä on paljon välittäjäainetta sisältäviä rakkuloita sekä presynaptisella kalvolla on jänniteherkkiä Ca^{+} -kanavia. Impulssin saapuessa hermopäätteeseen jänniteherkät Ca^{+} -kanavat aukeavat ja Ca^{+} -ioneja virtaa synapsiraosta sisälle hermopäätteeseen. Samalla välittäjäainerakkuloita sitoutuu eksosytoosin avulla presynaptiseen kalvoon ja rakkuloista vapautuu välittäjäainetta synapsirakoon. Välittäjäaine sitoutuu postsynaptisen kalvon reseptoreihin. (Tortora & Derrickson 2006)

Solun reseptoreihin kiinnittyvät välittäjäaineet vaikuttavat reseptorikanaviin, mikä aiheuttaa solussa solukalvon jännitemuutoksen. Vaikutus voi olla kiihdyttävä eli eksitoiva tai estävä eli inhiboiva. Kiihdyttävässä synapsissa Na^{+} -ioneja pääsee virtaamaan reseptorikanavien kautta sisälle vastaanottavaan soluun. Näin vastaanottavan solun kalvojännite siirtyy lähelle aktiopotentialin kynnysarvoa, solu depolarisoituu ja impulssi etenee solussa. Estävässä synapsissa välittäjäaineen vaikutus avaa postsynaptisen kalvon K^{+} ja Cl^{-} -reseptorikanavat. Kun K^{+} -ioneja virtaa solusta ulos ja Cl^{-} -ioneja solun sisään, solun sisäinen varaus muuttuu lepojännitteestä negatiivisemmaksi ja näin kauemmaksi aktiopotentialin kynnysarvosta. Solukalvo hyperpolarisoituu ja aktiopotentialin laukeaminen vastaanottavassa solussa vaikeutuu. (Haug et al 2007)

Yhden hermosolun pinnalla on yleensä suuri määrä sekä eksitoivia että inhiboivia synapseja. Nämä synapsit muodostavat yhteisvaikutuksen, joka muunnetaan yhdeksi lähteväksi signaaliksi. Lähtevä signaali on joko toimintaa kiihdyttävä tai estävä. (Haug et al 2007)

Eksitatorinen välittäjäaine aiheuttaa postsynaptiselle kalvolle EPSP:n eli eksitoivan postsynaptisen potentiaalin, joka aiheuttaa aktiopotentiaalin jatkumisen. Jos postsynaptinen kalvo hyperpolarisoituu, kalvolle muodostuu IPSP eli inhiboiva postsynaptinen potentiaali. Pitkäkestoista EPSP:tä eli voimakkaampaa synaptista vaikutusta kutsutaan pitkäkestoiseksi synapsin potentiaatioksi (LTP, long-term potentiation). Vastaavasti lyhytaikaista synaptista vaikutusta kutsutaan pitkäkestoiseksi synapsin toiminnan ehtymiseksi (LTD, long-term depression). (Partanen et al 2006)

2.2.7 Keskushermoston välittäjäaineet

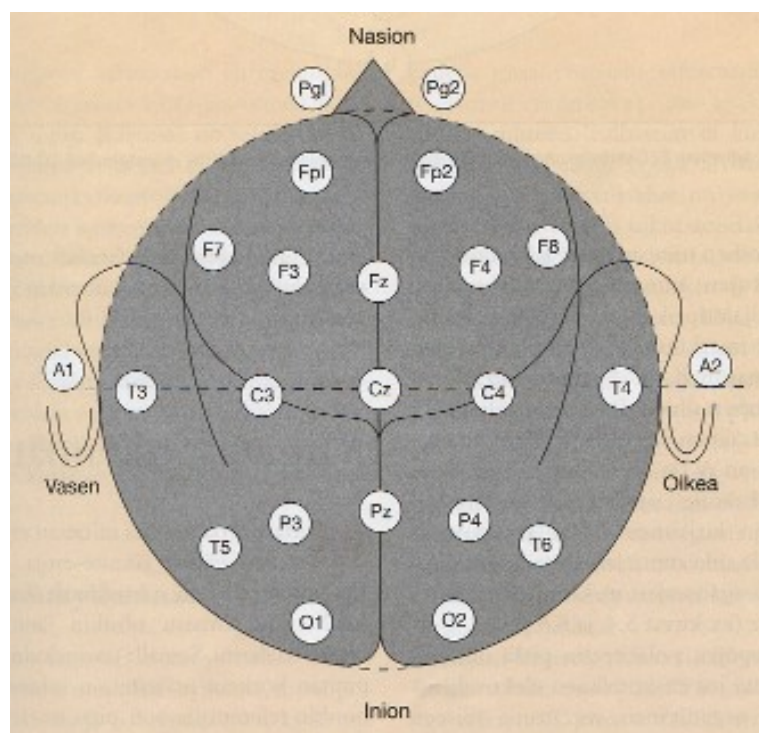
Tärkein keskushermoston välittäjäaineryhmä ovat aminohapot. Suurin osa välittäjäaineista on aminohappoja. Tärkeimmät voimakkaasti eksitatoriset eli kiihdyttävät ovat glutamaatti eli glutamiinihappo ja asparagiinihappo. Suurin osa keskushermoston eksitatorisista synapseista ja melkein puolet aivojen synapseista käyttävät välittäjäaineena glutamaattia. Glutamaatti on siten yleisin eksitatorinen välittäjäaine aivoissa. NMDA-reseptori (N-metyyli-D-asparagiinihappo) on yksi glutamaattia vastaanottavista reseptoreista. Gamma-aminovoihappo (GABA) on yleisin inhiboiva eli estävä aivoissa vaikuttava välittäjäaine. Noin kolmasosa aivojen synapseista käyttää GABA:a. Tämän välittäjäaineen vaikutus aiheuttaa vastaanottavassa solussa hyperpolarisaation. GABA:n sitoutuminen GABA-reseptoreihin avaa postsynaptisen solukalvon Cl⁻-ionikanavat, jolloin klooria virtaa sisälle soluun. Toinen inhiboiva välittäjäaine on glysiini, joka vaikuttaa erityisesti selkäytimessä. (Tortora & Derrickson 2006)

Toinen tärkeä välittäjäaineryhmä on biogeeniset aminit, jotka ovat muodostuneet muokatuista aminohapoista. Näihin kuuluvat nonadrenaliini, adrenaliini, dopamiini ja serotoniini. Koska näistä jokaisella välittäjäaineella on useita erilaisia vastaanottajareseptoreita,

kyseiset välittäjäaineet voivat toimia joko eksitatioivina tai inhiboivina riippuen siitä, minkätyypin reseptori postsynaptisella kalvolla on. Näistä dopamiini ja serotoniini vaikuttavat eniten keskushermostossa. Dopamiinin vajaaeritys on liitetty Parkinsonin tautiin ja liikaeritys skitsofreniaan. Dopamiini toimii luustolihasien säätelijänä. Serotoniini vaikuttaa mielialaan, uneen ja ruokahuuun. (Tortora & Derrickson 2006)

2.2.8 EEG ja herätepotentialiaali

Aivokuoren neuroneissa kulkevat hermoimpulssit aiheuttavat aivokuorelle pienen sähkökentän. Tätä aivokuoren sähköistä aktiivisuutta voidaan mitata aivosähkökäyrän eli EEG:n (engl. electroencephalogram) avulla. EEG:ssä havaitaan aivotoinnin aiheuttamat potentiaalin vaihtelut. Laitteella voidaan mitata aivojen spontaanista aktiivisuutta ja herätepotentialiaaleja (Malmivuo & Plonsey 1995). Aivojen spontaanisella aktiivisuudella tarkoitetaan normaalia elävän ihmisen jatkuvaa aivotointia. Herätepotentialiaaleja ilmaantuu EEG:hen jonkin ulkoisen ärsyksen vaikutuksesta. Herätepotentialit muuttavat aivokuoren sähköistä toimintaa nostamalla hetkellisesti potentiaalia normaaliarvoista. Yleisimmistä herätepotentialiaaleista käytetään merkintöjä MEP, SEP, VEP sen mukaan minkä alueen herätepotentialista on kyse. MEP viittää motoriseen alueeseen, SEP on somatosensorisen alueen ja VEP on visuaalisen alueen herätepotentialiaali. EEG mitataan elektrodeilla, jotka asetetaan päänahalle tietyn järjestelmän mukaan. Mittaussignaali piirretty mittalaitteeseen, johon elektrodit on kytketty. Elektrodien sijoitteluun päänahalle käytetään kansainvälistä EEG 10-20 järjestelmää tai amerikkalaista EEG 10-10 järjestelmää. Kuvassa 8 on esitetty 10-20 järjestelmä. Kuvassa näsion tarkoittaa alaotsaa ja inion kallon takareunaa. (Partanen et al 2006)



Kuva 8. Elektrodien sijoittelu kansainvälisen EEG 10-20-järjestelmän mukaan. (Partanen et al 2006)

3 Transkraniaalinen tasavirtastimulaatio (tDCS)

Jo vuosisatoja sitten havaittiin, että sähköisen virran avulla suoritettu stimulaatio aiheutti fysiologisia vaikutuksia sekä eläimiin että ihmisiin. Vuosikymmeniä sitten tasavirran avulla tehtyä stimulaatiota kutsuttiin nimellä aivojen tasavirtapolarisaatio (engl. DC polarization). Myöhemmin tämä sama tekniikka tuli uudestaan tunnetuksi keinona muuntaa ihmisen aivokuoren aktiivisuutta non-invasiivisesti. Operaatio ei siis tarvitse toimiakseen kirurgista toimenpidettä ihmiskehon sisälle. Helppokäyttöisyyden, turvallisuuden ja kivottomuuden ansiosta tällä stimulaatiolla on hyvät edellytykset tulla käytettäväksi kliinisissä neurologisissa tutkimuksissa ja ehkä sairauksien hoidossa tulevaisuudessa. (Nitsche & Paulus 2000)

3.1 Sähköterapiasta tDCS-stimulaatioon

tDCS tekniikan tarkoituksena on moduloida aivokuoren herkkyyttä heikon tasavirran avulla ilman kirurgisia toimenpiteitä eli non-invaasivisesti. Tätä samantyylistä tekniikkaa käytettiin jo muinaisen Rooman valtakunnan aikoina. Tosin käytettävä sähkövirta oli paljon suurempi ja toimenpide kivuliaampi kuin tDCS. Senaikaista toimenpidettä voitaisiin verrata sähköshokkihoitoon. Sähkövirtaa käytettiin jonkinlaisena hoitomuotona jo noin 43–48 jKr, jolloin roomalainen lääkäri Scribonius Largus käytti päänahan päälle asetettua sähkörauskukalaa (engl. torpedo electric fish) parantamaan päänsärkyä ja kihhtiä. (Lindell 2009). Myöhemmin useat muutkin tiedemiehet huomasivat sähkökalan aiheuttamat terapeuttiset vaikutukset. 1000-luvulla lääkäri Ibn-Sidah havaitsi sähkökalan parantavan vaikutuksen epilepsian hoidossa. (Priori 2003)

1700-luvulla sähkövirran vaikutusta tutkittiin systemaattisemmin. Muun muassa tiedemiehet kuten Luigi Galvani (1791) ja Alessandro Volta (1792) tutkivat sähköön vaikutusta eläinkokeiden avulla. Tällöin ymmärrettiin, että sähköinen stimulaatio aiheuttaa fysiologisia vaikutuksia. Galvani havaitsi sähköimpulssin vaikuttavan kuolleen sammakon lihaksiin siten, että sammakon jalat alkoivat sätkiä. Volta kehitti sähköpariston, jota kutsuttiin Voltan patsaaksi (engl. Voltaic pile). Voltan pariston avulla saatiin tasavirtaa ja tätä käytettiin tulevilla kokeissa hyödyksi. Useat tutkijat tutkivat tasavirran vaikutuksia erilaisiin mentaalisiin sairauksiin vaihtelevin tuloksin (Brunoni et al 2012). 1800-luvulla Galvanin veljenpoika Giovanni Aldini käytti Voltan paristoa sähköhoidoissa juuri hirteille ihmisille. Hän ajatteli, että sähköinen stimulaatio elvyttäisi tukehtuneita ihmisiä (Lindell 2009). Hän havaitsi tasavirran toimivan myös melankolian hoidossa. (Priori 2003)

Pieniampeerisen tasavirran avulla toteutettua stimulaatiota kutsuttiin nyt nimellä aivojen tasavirtapolarisaatio (engl. brain DC polarization). Stimulaatio jäi kuitenkin 1930-luvulla keksityn sähköshokkihoidon (engl. electroconvulsive therapy, ECT) varjoon. 1950-luvulla useat tutkijat vertasivat DC-polarisaation hyviä puolia suhteessa sähköshokkihoitoon. DC-polarisaatio ei aiheuttanut kouristuskohtauksia toisin kuin sähköshokkihoito. Polarisaatio aiheutti fysiologisia muutoksia vaikuttamalla aivojen toimintaan moduloimalla hermosolujen spontaanista aktiivisuutta. Todettiin, että vaikka polarisaatiossa käytettävät virrat ovat pieniä ärsyttääkseen yksittäistä solua, virrat ovat kuitenkin tehokkaita moduloimaan spontaania soluaktiivisuutta. Toisin kuin ECT:ssä, DC-polarisaatio ei aiheuttanut muistihäiriöitä, tajunnanmenetystä eikä toimenpide vaatinut potilaalta rauhallisuutta. (Priori 2003) Nykyisin ECT suoritetaan anestesian eli nukutuksen aikana.

1960-luvulla useat tutkijat tutkivat tarkemmin aivojen tasavirtapolarisaation vaikutuksia eläinkokeiden avulla ja tällöin todettiin, että menetelmä moduloi polarisaation avulla aivokuoren herkkyyttä. (Bildman et al 1964) Tällöin raportoitiin myös heikon DC virran vaikutuksesta ihmisten käyttäytymiseen. Anodinen polarisaatio kohensi virkeydentasoa, mielialaa ja motorista toimintaa. Katodinen polarisaatio puolestaan aiheutti rauhallisuutta.

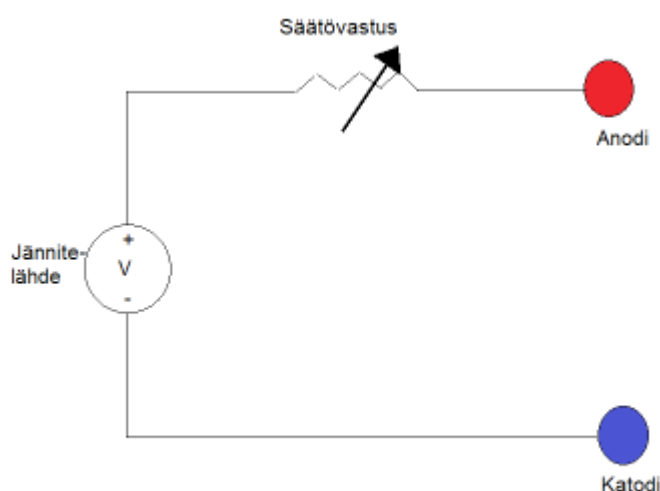
ta ja apatiaa. 1970-luvulla tehdyistä useista lupaavista tuloksista huolimatta tDCS hylättiin jälleen kerran. Tehokkaat psykiatriassa käytetyt lääkkeet olivat vahva syy stimulaation hylkäämiseen. (Priori 2003)

Noninvasiivinen stimulaatiotekniikka transkraniaalinen magneettistimulaatio, TMS keksittiin 1980-luvulla. Siinä tutkittavan aivokuorelle muodostetaan sähkökenttä liikuttamalla magneettikentän muodostamaa kelaa tutkittavan pään päällä. Kuitenkin tämän tekniikan käyttö kognitiivisessa neurotieteessä on vaikeutunut liittyen turvallisuuskysymyksiin, kalliiseen hintaan ja toimenpiteen vaikeuteen. (Wassermann & Grafman 2005) Vuosituhannen alusta asti toinen noninvasiivinen hoitomuoto tDCS on herättänyt kiinnostusta tutkijoiden keskuudessa, koska sen tarvitsema tekniikka on halpa, turvallinen ja vaivaton. Lisäksi stimulaatio aiheuttaa pitkäkestoisia muutoksia aivokuoren neuroneissa (Nitsche & Paulus 2000). tDCS ei aiheuta stimuloitavalle niin paljon tuntemuksia kuin noninvasiivinen transkraniaalinen sähköstimulaatio TES, jossa käytettävät virrat ovat suurempia ja pulssittaisia (Paulus W. 2011). Transkraniaalisella tasavirtastimulaatiolla on hyvät edellytykset olla tulevaisuuden hoitomuoto neurologisten ja psykologisten sairauksien hoidossa (Utz et al 2010).

3.2 tDCS:n tieteellinen toiminta ja laitteisto

Transkraniaalisessa tasavirtastimulaatiossa pieni virta johdetaan elektrodien kautta päänahalle. Jo yhdeksän voltin paristo tuottaa periaatteessa tarvittavan tasavirran elektrodien välille. Käytännössä laitteisto tarvitsee toimintaa varten tasavirtalähteen, joka antaa maksimissaan kahden milliampeerin tasavirran. Virtalähde on kytketty kahteen elektrodiin, anodiin ja katodiin. Anodi on positiivisesti varautunut elektrodi ja katodi on negatiivisesti varautunut elektrodi. Virta kulkee anodilta katodille.

Stimulaatiossa tarvittavan laitteiston virtapiirin kuvaus on hyvin yksinkertainen. DC- tasajännitelähde on kytketty sarjaan virtaa säättävän potentiometrin kanssa ja elektrodit ovat avoimen piirin päissä. Kun molemmat elektrodit liitetään ihokudokseen, piiri sulkeutuu ja virtapiiri saadaan aikaiseksi. Potentiometri toimii tässä säätövastuksena (Kuva 9).



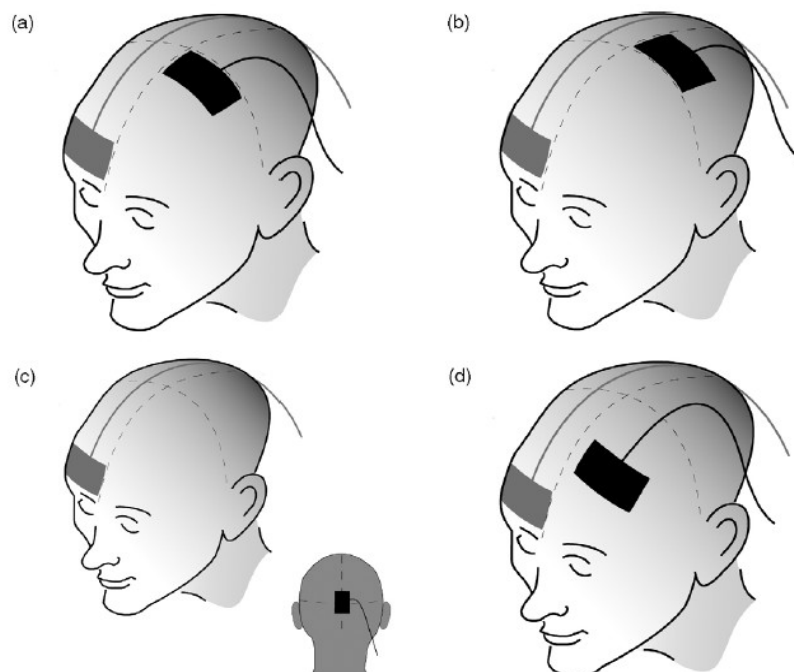
Kuva 9. Virtapiiri. Muokattu (Wagner et al 2007)

3.2.1 Elektrodit

Stimulaatiossa käytetyt elektrodit ovat pään pinnalle asetettavia suorakaiteen muotoisia pintaelektrodeja. Elektrodin materiaali pitää olla johtavaa. Materiaali ei saa olla metallia, koska silloin elektrodin ja ihon välille syntyisi ei toivottuja sähkökemiallisia reaktioita. Koska elektrodit kiinnitetään ihoon, häiriöttömän kontaktipinnan luominen elektrodin ja ihon välille on erityisen tärkeää. Mahdollisimman hyvän kontaktipinnan saamiseksi elektrodit pitää peittää sienellä, joka on kasteltu joko vesijohtovedessä tai suolaliuoksessa. Tämä vähentää resistanssia elektrodin ja ihon rajalla ja parantaa virran kulkua pään läpi. Tutkimuksissa on yleisesti käytetty kumivalmisteisia elektrodeja (engl. rubber electrode), jotka on suojattu suolaliuossienellä (engl. saline-soaked sponge). (Nitsche et

al 2008) Suolaliouksen NaCl-konsentraation tulisi olla välillä 15mM-140mM, jotta stimulaatiosta ei aiheutuisi epämukavuuksia tai ylimääräisiä tuntemuksia. Lukemat perustuvat normaaleihin elimistön suolapitoisuuksiin. Suolaliuoksen virranjohtavuuskyky pysyisi silti hyvänä. (Dundas et al 2007) Ihon puhdistaminen ennen elektrodien asettelua vähentää resistanssia ja parantaa elektrodien alle muodostuvan sähkökentän homogeenisuutta (Nitsche et al 2008).

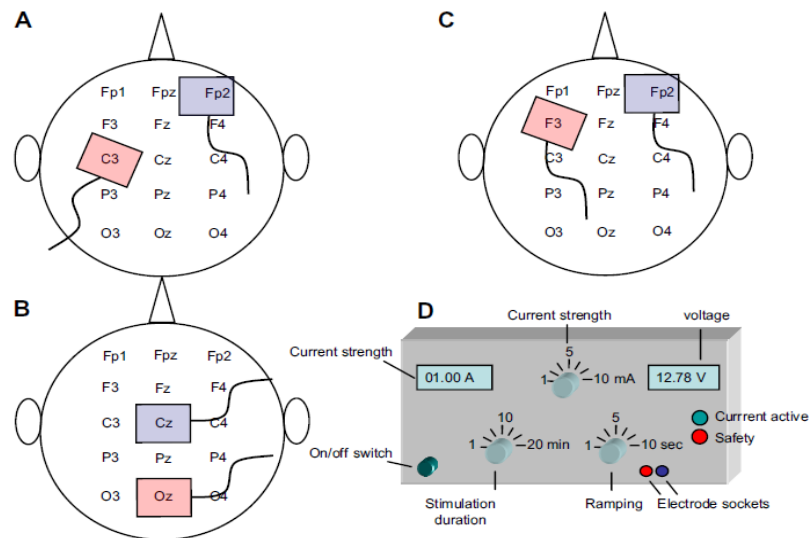
Yleisesti tutkimuksissa on käytetty kahta elektrodia. Toinen elektrodista on positiivisesti varautunut anodi ja toinen elektrodi on katodi, joka on negatiivisesti varautunut. Joissakin tutkimuksissa on käytetty useampia elektrodeja, kuten yhtä anodia ja kahta katodia tai molempia elektrodeja on ollut kaksi. (Utz et al 2010) Tutkijat käyttävät elektrodista nimityksiä stimuloiva elektrodi ja referenssielektrodi. Stimuloiva elektrodi asetetaan halutulle stimulaatioalueelle ja referenssielektrodi muualle virtapiirin aikaansaamiseksi. Suuressa osassa tutkimuksia referenssielektrodi on asetettu otsalle kulmakarvan yläpuoleiselle alueelle. Referenssielektrodi tulisi laittaa vartalon vastakkaiselle puolelle eli kontralateraalisesti stimuloivan elektrodin suhteen (Kuva 10). Referenssielektrodin nimi voi olla hieman harhaanjohtava, sillä elektrodi ei ole täysin inertti vaan se myös vaikuttaa alla olevaan kudokseen. (Brunoni et al 2012)



Kuva 10: Erilaisia elektrodienpaikkoja anodille (musta) kun halutaan stimuloida anodisesti
 a) primääristä motorista aivokuorta,
 b) somatosensorista aivokuorta,
 c) primääristä visuaalista aivokuorta,
 d) kielellisen aivokuoren etuosaa.
 Katodi (harmaa) on asetettu otsalle vastakkaiselle hemisfäärille.
 Muitakin elektrodipaikkoja on käytetty kyseisiin stimulaatioihin.
 (Utz et al 2010)

Mahdollisimman hyvän stimulaatiotehokkuuden aikaansaamiseksi elektrodien asettelu- paikka on erittäin merkityksellinen. Elektrodin paikka määrittelee virransuunnan ja virran jakautumisen aivoissa. Tietyssä paikassa oleva elektrodi stimuloi elektrodin alla olevaa keskushermoston osaa. Tärkeää on myös tietää, onko käytettävä stimuloiva elektrodi anodi vai katodi, sillä stimulaation vaikutus on tällöin erilainen. Anodin ja katodin aiheuttamista vaikutuksista kerrotaan luvussa 3.3. Elektrodien paikannuksessa käytetään kansainvälistä EEG 10-20 päämallia. Tutkimuksissa käytettyjen elektrodien paikat ilmoitetaan päämallin mukaisesti. Primäärinen motorinen aivokuori ilmoitetaan joko järjestelmän mukaan alueena C3 (vasen) tai C4 (oikea) (kts. Kuva 11) tai merkinnällä M1.

Elektrodi toimii virrankuljettajien muuntajana. Kudoksessa virran kuljettajina toimivat ionit kun taas elektrodeissa ja virtajohdoissa virran aiheuttaa elektronien liike. Elektrodi muuntaa elektronivirran ionivirraksi ja toisinpäin. (Webster 1998)



Kuva 11: Elektrodien paikkoja eri stimulaatioissa EEG 10-20 järjestelmän mukaan. Anodin (punainen) ja katodin (sininen) paikat kun stimuloidaan anodilla
(A) primääristä motorista aivokuorta,
(B) visuaalista aivokuorta,
(C) prefrontaalista aivokuorta. (Nitsche et al 2008)

Ihmisille tehdyissä tDCS tutkimuksissa käytettävien elektrodien koko on ollut väliltä 25–35 cm² (Utz et al 2010). Paremman tarkkuuden saamiseksi stimulaatiossa voidaan käyttää pinta-alaltaan erisuuruisia elektrodeja. Jos pienennetään stimuloivan elektrodin kokoa samalla virralla, tarkkuus paranee ja tDCS:n vaikutukset pysyvät samoina. Tarkkuutta voidaan myös parantaa tekemällä referenssielektrodi toiminnallisesti tehottomaksi suurentamalla referenssielektrodin kokoa. Tällöin virrantiheys referenssielektrodin alla pienentyy. Tutkimuksissa on käytetty pinta-alaltaan 100 cm²:n referenssielektrodeja. (Nitsche et al

2007) Myöskin ylimääräisen referenssielektrodin käyttäminen parantaa stimulaation tarkkuutta (Nitsche et al 2008). Kasvattamalla elektrodipaikkojen välimatkaa päänahalla parannetaan virrankulkua aivoihin (Miranda et al 2006).

3.2.2 Elektrodien kiinnitys

Stimulaation aikana elektrodien pitää pysyä paikoillaan, jotta hyvä kontaktipinta ihon ja elektrodien välissä säilyisi ja jotta stimulaatiossa ei aiheutuisi ylimääräisiä kivuntunteita. Elektrodien kiinnitykseen käytetään joustavia hihnoja, jotka asetetaan pään ympärille suojaamaan elektrodeja.

3.2.3 Tasavirta ja virrantiheys

tDCS:ssä käytetään pientä tasavirtaa stimuloimaan aivokuoren toimintaa. Stimulaatioissa käytetyn tasavirran suuruus on tutkimuksissa vaihdellut välillä 0,5–2,0 mA. Tutkimuksissa käytetyn virran aiheuttama virrantiheys on ollut välillä 0,029–0,08 mA/cm². (Utz et al 2010) Virrantiheys J voidaan laskea kaavalla

$$J = \frac{I}{A} \quad , \quad (3)$$

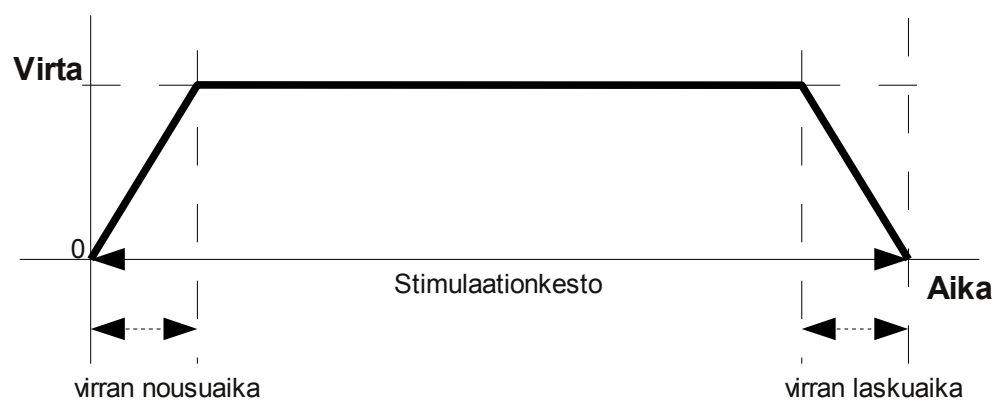
jossa I on syötetty virta ja A on virransyöttöön käytetty stimuloivan elektrodin pinta-ala. Kaava pätee vain silloin jos virta pääsee kulkeutumaan homogeenisesti pinta-alan läpi (Paulus W. 2011).

Kaavasta 3 voidaan päätellä, että elektrodin pinta-alan kasvattaminen tietyllä virralla pienentää syntynyttä virrantiheyttä. Pinta-alan pienentäminen puolestaan suurentaa virrantiheyttä samalla virransuuruudella. Jos virrantiheys on suuri, stimulaatio vaikuttaa syvemmillä ja voimakkaammin kuin pienellä virrantiheydellä. Suurempi virrantiheys aiheuttaa myös pitempiä stimulaation jälkeisiä jälkivaikutuksia. Isompi virrantiheys myös nostaa stimulaation kiputasoa, aiheuttamalla kipuaistimuksia iholla. Virrantiheyteen aivokuorel-

la vaikuttavat seuraavat parametrit, elektrodien koko, paikka ja polaarisuus, virran suuruus ja stimuloidun paikan kudokset. Eri kudokset läpäisevät virtaa oman johtavuuskykynsä mukaan. Arviolta 45 % pääkallolle saapuneesta virrasta pääsee aivokuorelle asti. (Utz et al 2010) Suurimpana virrankulun esteenä on kallon luukudos, jonka virranjohtavuuskyky on huono verrattuna aivokudokseen tai ihoon.

3.2.4 Stimulaation kesto

Yleisesti tutkimuksissa käytetyt stimulaation pituudet ovat olleet maksimissaan 20 minuuttia. Muutamissa tutkimuksissa on käytetty myös 30 minuutin stimulaatioaikoja (Schlaug & Renga 2008). Stimulaation alussa ja lopussa virran säätäminen tapahtuu asteittain (Utz et al 2010). Stimulaationkesto sisältää säätämiseen kuluneet virran nousu- ja laskuajat. Alussa virtaa lisätään vähitellen kunnes haluttu virta saavutetaan. Tutkimuksissa tästä käytetään nimitystä ramp-up. Lopussa virtaa pienennetään asteittain nolleen, (ramp-down). Tutkimuksissa virrannousu ja laskuajat ovat olleet kymmenestä sekunnista 30 sekuntiin. (Nitsche et al 2008)

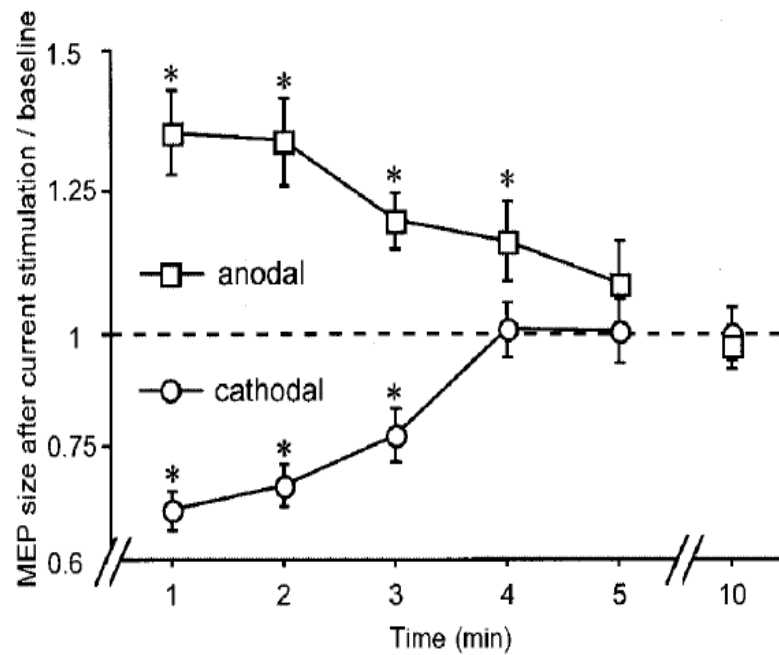


Kuva 12. Stimulaation virran malli

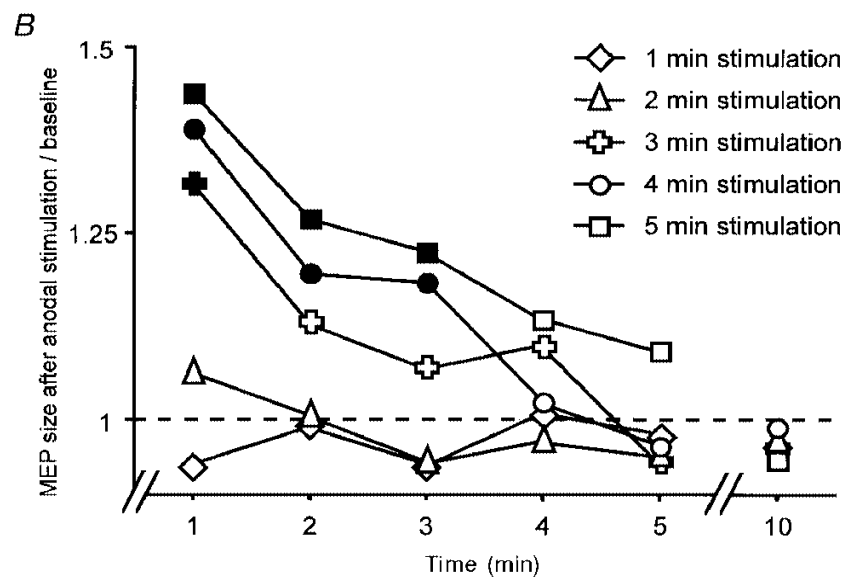
3.2.5 Toiminta

60-luvulla tutkijat tekivät tasavirtapolarisaatiokokeita rotan aivokuorelle asetettavien elektrodien avulla. Bildman et al (1963) havaitsivat, että positiivisen elektrodin aiheuttama polarisaatio lisäsi aivokuoren neuronien normaalia aktiivisuutta. Negatiivinen polarisaatio vähensi näiden neuronien spontaanista aktiivisuutta (Bildman et al 1964).

M.A. Nitsche ja W. Paulus (2000) tutkivat vuosituhaten vaihteessa millaisia muutoksia tDCS aiheuttaa ihmisen motorisen aivokuoren herkkyyteen. Tutkimuksessa käytettiin apuna transkraniaalista magneettistimulaatiota (TMS) määrittämään tarkat alueet motoriselta aivokuorelta. Tuloksia luettiin motorisesta herätepotentiaalista (MEP), joka mitattiin kohde lihakseen asennettujen elektrodien avulla. Vertailuarvona herätepotentiaaleihin käytettiin arvoa 1 mV. tDCS:n stimuloiva elektrodi asetettiin vasemman hemisfäärin motorisen aivokuoren alueelle, joka hallitsi oikean kämmenen pikkusormen lihasta (engl. abductor digiti minimi, ADM). Referenssielektrodi sijoitettiin otsaan vartalon vastakkaiselle puolelle silmäkuopan yläpuolelle (engl. contralateral orbita). Huomattiin, että samat polarisaatiot motorisella aivokuorella vaikuttivat ihmisiin samalla lailla kuin 60-luvulla tehdyt tutkimukset olivat vaikuttaneet eläimiin. Anodinen stimulaatio lisäsi motorisen aivokuoren herkkyyttä ja katodinen stimulaatio vähensi sitä, kuva 13. Tuloksista nähtiin myös, että stimulaatiosta aiheutuneiden jälkivaikutusten kestävyys oli riippuvainen stimulaatiossa käytetystä virransuuruudesta ja stimulaation kestosta, kuva 14. Mitä suurempia olivat käytetty virta ja stimulaation kesto, sitä voimakkaammat olivat jälkivaikutukset. (Nitsche & Paulus 2000) tDCS voi aiheuttaa jopa tunnin kestävästä jälkivaikutuksen (Nitsche & Paulus 2001).



Kuva 13. Polarisuuden vaikutukset MEP potentiaaliin stimulaation jälkeen. (Nitsche & Paulus 2000)



Kuva 14. Stimulaation keston vaikutus stimulaation jälkeiseen MEP potentiaaliin. (Nitsche & Paulus 2000)

Transkraniaalinen tasavirtastimulaatio eroaa muista aivostimulaatiotekniikoista kuten transkraniaalisesta sähköstimulaatiosta (TES) tai transkraniaalisesta magneettistimulaatiosta (TMS) siten, että kyseinen stimulaatio ei aiheuta hermosoluissa aktiopotentiaaleja. Pieniamplitudisen virran aiheuttama staattinen sähkökenttä on liian pieni, jotta hermosolujen aktiopotentiaaliin tarvittava nopea solukalvon depolarisaatio tapahtuisi. tDCS toiminta perustuu hermosolujen moduloimiseen polarisaation avulla. Polarisaatiolla tarkoitetaan elektrodien alla olevan kudoksen stimulointia joko anodisesti tai katodisesti. Stimulaatio moduloi normaalia eli spontaania aivokuoren hermosolujen herkkyyttä ja aktiivisuutta muuntamalla hermosolun solukalvon lepopotentiaalia joko depolarisaation tai hyperpolarisaation suuntaan. (Nitsche et al 2008)

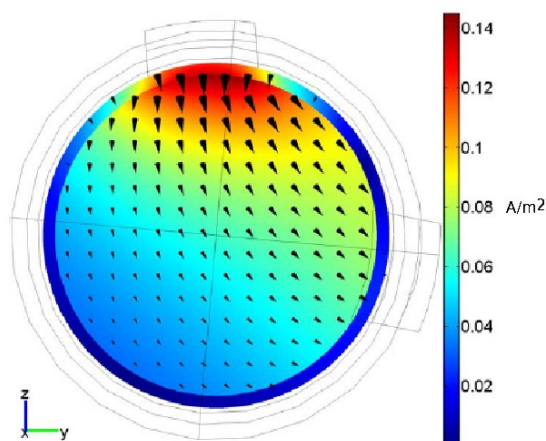
3.2.6 Stimulaatioparametrit

Stimulaation oikean toiminnan taustalla on useita osatekijöitä eli parametrejä. Jotta stimulaatio olisi tarpeellinen ja tehokas, näiden parametrien suuruusluokat pitäisi olla kohdallaan. Tehokkaaseen hermosolujen solukalvon modulointiin vaikuttaa virrantiheys, joka muodostuu yhdessä käytetystä virrasta ja elektrodien pinta-alasta kaavan 3 mukaan. Virrantiheys määrittää myös sähkökentän voimakkuuden. Suuremmat virrantiheydet aiheuttavat ihmisillä voimakkaammat stimulaatiovaikutukset. Stimulaation kesto vaikuttaa jälkivaikutusten kestoon. Stimulaation vaikutuksia tehostava asia on muodostuvan sähkökentän suunta. Kenttään voidaan vaikuttaa elektrodien asettelupaikalla ja elektrodin polarisuudella. (Nitsche et al 2008)

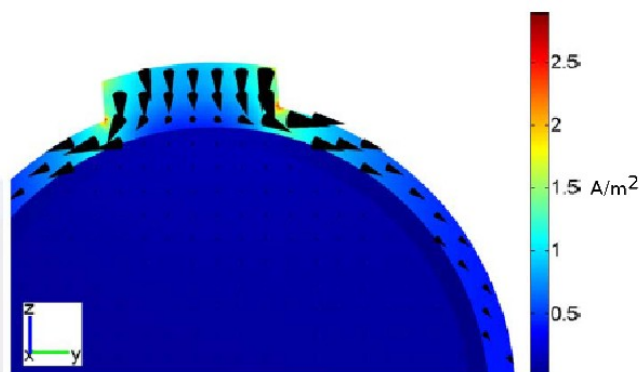
3.2.7 Virrantiheyden jakautuminen aivoissa

tDCS stimulaation aikana tapahtuvaa virranjakautumista aivoissa on pyritty kuvaamaan päämallien avulla. Miranda et al (2006) tutkivat tDCS stimulaation aikana aivoissa tapahtuvaa virrantiheyden jakautumista neljällä erilaisella elektrodikytkennällä. Kytkennöissä käytettiin yhtä anodia ja yhtä tai kahta katodia. Käytetty virta oli 2,0 mA. Kuvassa

15 on esitetty virrantiheyden jakautuminen kun anodi oli asetettu vasemmanpuoleiselle motoriselle alueelle ja katodi asetettiin otsalle oikean kulmakarvan yläpuolelle. Käytettyjen elektrodien koko oli 5x5 cm. Virrantiheyden maksimi on anodin alla. Kuva 15 osoittaa myös sen, kuinka virta kulkeutuu anodilta katodille. Kuvassa 16 nähdään lähempää kuinka samassa elektrodiasetelmassa suurin osa syötetystä virrasta tunkeutuu päänahan. Tutkimuksen tuloksista huomattiin, että vain murto-osa syötetystä virrasta pääsi aivokuorelle asti. Tällä kyseisellä asetelmalla aivoihin pääsi 59% virrasta, mikä oli kokeen paras tulos. Riippuen elektrodien paikannustavasta, noin puolet tDCS:n aikana päänahalle syötetystä virrasta tunkeutuu päänahan läpi. Tutkimuksessa huomattiin myös, että aivoihin saapuvan virran määrää pystyttiin lisäämään kasvattamalla elektrodien välimatkaa. Tällöin vähennettiin virran tunkeutumista päänahalle ja kasvatettiin virrantiheyttä, joka vaikutti syvemmällä aivoissa. (Miranda et al 2006)



Kuva 15. Virrantiheyden jakautuminen ja suuruus aivoissa ja kallossa sagittaalisessa tasossa. (Miranda et al 2006)



Kuva 16: Virrankulku anodilta päänahalle sagittaalisessa tasossa. (Miranda et al 2006)

3.2.8 Sähkökentän vaikutus ja voimakkuus

Stimulaatioalueelle aiheutettu sähkökenttä stimuloi aivokuoren hermosoluja joko kasvattamalla tai vähentämällä hermosolujen solukalvon potentiaalia. Esimerkiksi TMS:ssä sähkökentän vaikutus aiheuttaa hermosoluissa aktiopotentiaalin. (Ruohonen & Karhu 2012) tDCS:ssä heikon virran aiheuttama sähkökentän voimakkuus on niin pieni, ettei se aiheuta aivokuoren hermosoluissa aktiopotentiaalia. Hermosolujen kalvojännite jää siten aktiopotentiaaliin tarvittavan kynnysarvon alapuolelle. Riippumatta pienestä sähkökentästä stimulaatio kuitenkin vaikuttaa aivokuoren hermosolujen toimintaan. Herkimpiä hermosoluja tälle sähkökentän vaikutukselle ovat muodostunutta sähkökenttää kohtisuorassa olevat aivokuoren neuronit. Oletettavasti kyseessä ovat aivokuoren pyramidaalineuronit. (Wassermann et al 2008) On kuitenkin osoitettu, että pyramidaalineuronit tarvitsevat suuremman voimakkuuden aktivoituakseen kuin nonpyramidaalineuronit, jotka aktivoituvat heikommasta stimulaatiovoimakkuudesta (Utz et al 2010). Kirjallisuuden mukaan virrantiheyden kynnysarvo aktiopotentiaalin tapahtumiseen pyramidaalineuroneissa on $22\text{--}275\ \mu\text{A}/\text{mm}^2$ (Parazzini et al 2011), joka on $2,2\text{--}27,5\ \text{mA}/\text{cm}^2$. Ruohonen & Karhu (2012) esittävät tutkimuksessaan hypoteesin, että

tDCS stimulaatiosta aiheutunut sähkökenttä vaikuttaisikin hermosolujen sijaan gliasolujen solukalvon potentiaaliin. Heidän mielestään gliasolut voivat olla yksi vaikuttaja tDCS:n toiminnassa. (Ruohonen & Karhu 2012)

tDCS stimulaatiossa aiheutuvia virtajakautumia ja sähkökenttiä on pyritty kuvaamaan päämallien avulla. Virtajakautumien ja sähkökenttien voimakkuuksien selvittämiseksi joudutaan ensin ratkaisemaan kaava

$$\nabla \cdot (\sigma \nabla \phi) = 0 \quad , \quad (4)$$

joka kuvaa stimulaation aikaista sähköpotentiaalin ϕ jakautumista väliaineen σ sisällä. (Parazzini et al 2011) tDCS:n tapauksessa tilavuusjohteen eli pään sisällä ei ole sisäisiä lähteitä, joten potentiaali ϕ totelee kyseistä Laplace'n kaavaa. (Oostendorp et al 2008) Kaava 4 sisältää Laplace operaattorin ∇^2 , jota kutsutaan myös divergenssiä $\nabla \cdot f(r)$ gradienttioperaattorista $\nabla f(r)$. (Lindell & Sihvola 2004)

Stimulaation aikainen sähkökenttä E saadaan lasketuksi potentiaalista ϕ ,

$$E = -\nabla \phi \quad . \quad (5)$$

Sähkökentän E ja virrantiheyden J välillä on yhteys,

$$J = \sigma E \quad , \quad (6)$$

jossa

- J on virrantiheys [A/m²]
- σ on väliaineen johtavuus [S/m]
- E on sähkökentän voimakkuus [V/m].

(Parazzini et al 2011)

Pään muodostavat useat erilaiset kerrokselliset kudokset, kuten ihokudos, kallon luukudos, aivo-selkäydinneste, harmaa aine, valkoinen aine, veri- ja rasvakudos. Näillä kaikilla on erilainen virran johtavuuskyky. Taulukossa 1 on annettu eri kudosten johtavuuksia eri lähteistä. Lukemista voidaan päätellä, että kallon luukudoksen johtavuuskyky on huomattavasti verrattuna muiden kudosten johtavuuksiin.

Taulukko 1. Kudoksien johtavuuksia eri lähteistä.

		JOHTAVUUS (S/m)			
		Partanen et al 2006	Miranda et al 2006	Parazzini et al 2011	Sadleir et al 2010
KUDOS	Päänahka (iho)	0,0002–0,2	0,45	0,01	0,43
	Kallo (luu)	0,01	0,006	0,02	0,015
	Aivo-selkä- ydinneste (CSF)	1,85	-	2	1,8
	Harmaa-aine	0,19	0,45	0,03	0,1
	Valkoinen aine	0,08	0,45	0,03	0,12
	Veri	-	-	0,7	0,67
	Rasva	-	-	0,01	0,025

Kaavan 6 mukaan väliaineen (tässä tapauksessa kudoksen) johtavuus vaikuttaa myös syntyvän sähkökentän voimakkuuteen. Mirandan et al (2006) tutkimuksessa tDCS stimulaation aikaiseksi sähkökentän suuruudeksi laskettiin 0,22 V/m kun aivojen johtavuudeksi annettiin 0,450 S/m (Miranda et al 2006). Parazzinin et al (2011) tutkimuksessa määritettiin sähkökentän voimakkuus aivojen eri osissa tDCS-stimulaation aikana. Maksimaalinen sähkökenttä syntyi lähelle anodia tai sen alle. Keskimääräinen sähkökenttän voi-

makkuus aivokuorella oli 0,33V/m ja valkoisessa aineessa 0,35 V/m kun parametrit olivat $I=1\text{mA}$ ja $A=35\text{cm}^2$. tDCS stimulaatiolle tehdyt päämallitutkimukset osoittavat, että stimulaation aikana sähkökenttä muodostuu laajalle aivokuoren alueelle. (Parazzini et al 2011)

3.3 Kliininen toiminta eli vaikutus solutasolla

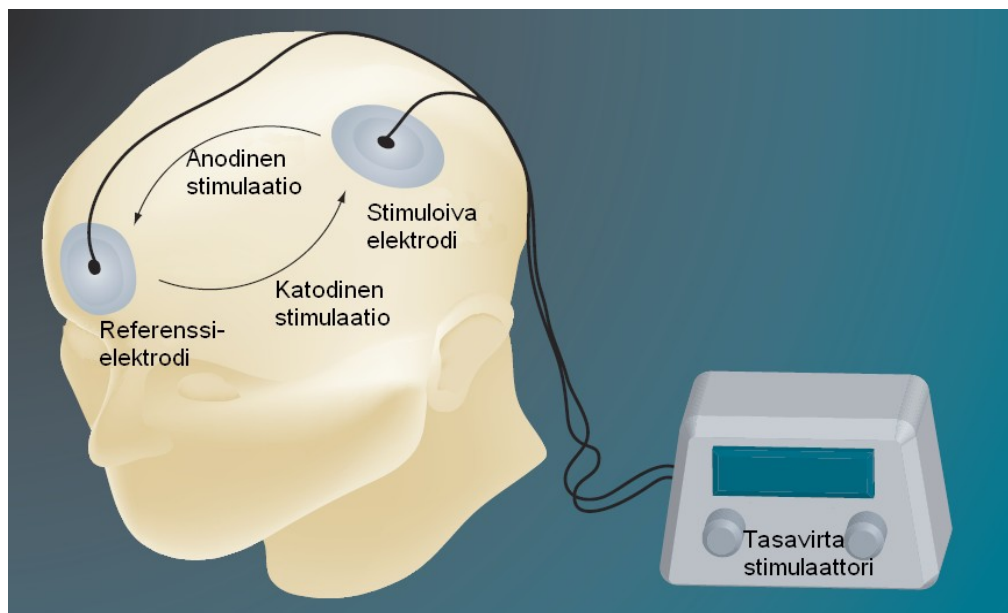
tDCS-stimulaatiossa on kolme erilaista stimulaatiolajia. Nämä ovat anodinen, katodinen ja sham-stimulaatio. Näistä kaksi ensimmäistä ovat vaikuttavia stimulaatioita eli ne muuttavat aivokuoren hermosolujen toimintaa. Kolmas eli sham-stimulaatio on niin sanottu ”sokkostimulaatio”, jossa stimuloitava henkilö luulee saavansa vaikuttavaa stimulaatiota vaikka hän ei todellisuudessa sitä saa. Anodinen ja katodinen stimulaatio aiheuttavat lyhyt- tai pitkäaikaisia vaikutuksia sen mukaan miten kauan stimulaatio kestää. tDCS:n toimintamekanismia ei tunneta vielä tarpeeksi (Utz et al 2010). Stimulaation aikana solutasolla tapahtuu kuitenkin kemiallisia muutoksia. Stimulaation aikana tapahtuvaa solutoimintaa on pyritty tutkimaan käyttäen erilaisia lääkeaineita stimulaation aikana ja katsottu miten ne vaikuttavat stimulaatioon.

3.3.1 Anodinen stimulaatio

Anodisella stimulaatiolla tarkoitetaan stimulaatiota, jossa stimuloivana elektrodina käytetään positiivisesti varautunutta elektrodia eli anodia. Katodi toimii tällöin referenssielektrodina. Useissa tDCS-stimulaatiota koskevissa tutkimuksissa on havaittu, että anodinen stimulaatio lisää stimulaatiokohdassa aivokuoren hermosolujen spontaanista toimintaa, aktiivisuutta ja herkkyyttä. Vaikutus aiheutuu anodisen stimulaation depolarisoivasta vaikutuksesta hermosolujen solukalvojännitteisiin (Utz et al 2010). Anodinen stimulaatio ei kuitenkaan aiheuta hermosoluissa aktiopotentiaalia (Nitsche et al 2008). Stimulaatiossa virran kulkusuunta on aina anodilta katodille, joten tässä stimulaatiossa virtaa syötetään aivokuorelle.

3.3.2 Katodinen stimulaatio

Katodinen stimulaatio toimii päinvastoin kuin anodinen stimulaatio. Tässä stimulaatiossa stimuloiva elektrodi on negatiivisesti varautunut katodi. Anodi toimii puolestaan referenssielektrodina. Kyseinen stimulaatio vastaavasti vähentää aivokuoren hermosolujen aktiivisuutta ja herkkyyttä stimulaatiokohdassa vaikuttamalla hyperpolarisoivasti hermosolujen solukalvojen jännitteisiin. (Utz et al 2010) Katodisessa stimulaatiossa virran kulkusuunta on vastakkainen verrattuna anodiseen stimulaatioon. Kuvassa 17 on havainnollistettu anodisen ja katodisen stimulaation aiheuttama virran kulkusuuntaa.



Kuva 17. Anodisen ja katodisen stimulaation aiheuttama virran kulkusuunnan muutos. Jos stimuloiva elektrodi on anodi, virta kulkeutuu referenssielektrodille, katodille. Jos stimuloiva elektrodi on katodi, virta kulkeutuu anodiselta referenssielektrodilta stimuloivaan katodiin. Muokattu: (Schlaug & Renga 2008)

3.3.3 Sham-stimulaatio

Sham-stimulaatiossa stimuloitava luulee saavansa vaikuttavaa stimulaatiota eli joko anodista tai katodista stimulaatiota. Koska kyseessä on niin sanottu sokkostimulaatio, stimuloitava henkilö ei näitä varsinaisesti saa. Kyseisen stimulaation avulla pystytään vertaamaan anodisen ja katodisen stimulaation tuloksia toisiinsa ja näiden vaikutuseroja sham-stimulaatioon. Stimuloitavalle henkilölle stimulaatiotilanne tulisi olla mahdollisimman samanlainen, kuin jos hänelle annettaisiin vaikuttavaa stimulaatiota. Sham-kokeita onkin tehty kaksoissokkokokeina, joissa sekä koehenkilö että viereinen hoitaja eivät tiedä mitä stimulaatiota kulloinkin annetaan. (Gandiga et al 2006)

Sham-stimulaation alussa virrantaso nostetaan halutulle suuruudelle, mutta virta katkaistaan vähitellen muutamien sekuntien kuluessa. Ennen stimulaation loppua, virta nostetaan taas haluttuun arvoon. Tutkimuksissa on todettu, että tDCS:n aiheuttamat tuntemukset iholla, kuten kutina, häviävät normaalisti noin 30 sekunnin kuluttua stimulaation aloittamisesta (Gandiga et al 2006). Henkilö ei näin pysty erottamaan oikeaa ja sham-stimulaatiota (placebo) toisistaan. Tämän takia sham on hyvin kiinnostava tutkimusväline kognitiivisessä neurotieteessä ja hermokuntoutuksessa. Muissa stimulaatiolajeissa kuten TMS:ssä uskottavan sham-stimulaation toteuttaminen on paljon vaikeampaa. (Utz et al 2010)

3.3.4 Jälkivaikutukset (after effects) ja tutkimukset lääkeaineiden vaikutuksista

tDCS aiheuttaa myös merkittäviä stimulaation jälkeisiä jälkivaikutuksia (engl. after effects). Bindman et al (1964) havaitsivat eläinkokeita tehdessään, että positiivinen stimulaatio aiheutti stimulaation jälkeisiä vaikutuksia (Bindman et al 1964). Nitsche et al (2001) huomasivat, että motorisen aivokuoren stimulointi voi johtaa jopa tunnin kestävään stimulaation jälkeiseen toimintaan, kun stimulaatio on kestänyt ainakin 10 minuuttia. (Nitsche & Paulus 2001) Jälkivaikutuksen kesto on riippuvainen stimulaation kesto-

ta ja stimulaatiossa käytetyn virran intensiteetistä (Utz et al 2010). Muutaman sekunnin kestänyt stimulaatio ei vielä aiheuta jälkivaikutuksia. Anodisen tai katodisen stimulaation aiheuttama vaikutus jatkuu vielä stimulaation jälkeenkin muutamia minuutteja, jos kyseessä on lyhytaikainen vaikutus ja tunnin tai yli, jos kyseessä on pitkäaikainen vaikutus. (Nitsche et al 2008) Stimulaation vaikutuksia voidaan pidentää toistamalla sama stimulaatio tietyn ajan välein (Nitsche & Paulus 2011).

Pharmakologisten tutkimuksien avulla on pyritty selventämään mitkä tekijät ovat tDCS:n neuromodulaation toiminnan takana. Tutkimuksissa on käytetty erilaisia lääkkeitä joko blokaamaan tai tehostamaan ionikanavien toimintaa tai aivojen välittäjäaineiden ja niiden vastaanottajareseptorien toimintaa. Tutkimukset ovat osoittaneet, että lääkkeet kuten karbamatsapiini (engl. carbamazepine) ja flunaritsiini (engl. flunarizine), jotka ovat jänniteherkkien natrium- ja kalsium-ionikanavien toimintakyvyn estäjiä eli blokaajia, vähentävät tai jopa estävät anodisen tDCS:n aikana tapahtuvia vaikutuksia ja anodisen stimulaation aiheuttamia jälkivaikutuksia. Katodiseen stimulaatioon näillä ei ollut mitään vaikutusta. Anodinen polarisaatio vaikuttaa solukalvon natrium- ja kalsiumkanavien johtavuuteen. Lyhytaikaisista tDCS vaikutuksista ovat vastuussa neuronin solukalvoilla tapahtuvat muutokset, jotka aiheutuvat polarisaation vaikutuksesta. Pitkäaikaiset tDCS vaikutukset katsotaan aiheutuvan glutamaatti välittäjäainetta vastaanottavan NMDA-reseptorin muutoksesta. NMDA-reseptorit liittyvät tDCS:sta aiheutuvan plastiisuuden vähenemiseen tai edistämiseen. (Brunoni et al 2012) Tutkimuksien mukaan NMDA-reseptoreiden blokaaminen kyseisten reseptoreiden estäjällä deksstrometorfaanilla (engl. dextromethorphan) eliminoi eli poistaa sekä anodisen että katodisen stimulaation aiheuttamia jälkivaikutuksia. Vastaavasti osittaisesti NMDA-reseptoriin tehostavasti vaikuttavan D-sykloseriinin (engl. D-Cycloserine) on taas havaittu pitävän yllä anodisen stimulaation aiheuttamia vaikutuksia, mutta katodiseen stimulaatioon tällä ei ole ollut mitään vaikutuksia. (Brunoni et al 2012) Hyvinä kandidaatteina tDCS:n aiheuttamiin jälkivaikutuksiin pidetään myös NMDA-reseptorin LTP:tä ja LTD:tä, jotka molemmat liittyvät neuroplastisuuden tapahtumiseen (Utz et al 2010).

Anodinen tDCS saattaa aiheuttaa LTP:n kasvattamalla synapsissa presynaptisen kalvon aktiivisuutta ja siten aiheuttaa postsynaptisen kalvon depolarisaation. Vastaavasti katodinen tDCS saattaa aiheuttaa LTD:n vähentämällä presynaptista toimintaa ja aiheuttamalla postsynaptisen hyperpolarisaation (Arul-Anandam & Loo 2009). GABA-välittäjäaineen moduloijana toimiva loratsepaami (engl. lorazepam) vaikuttaa anodisen stimulaation vaikutuksiin ensin viivästyttämällä niitä ja lopulta tehostaen ja pitkittäen näitä vaikutuksia. Dopamiini-välittäjäaineen esiasteen L-dopan on todettu vaikuttavan käänteisesti anodisen stimulaation vaikutuksiin. (Brunoni et al 2012)(Utz et al 2010)

Katodisen stimulaation aiheuttamia jälkivaikutuksia voidaan pitää tunteja yllä dopamiinivaikutteisen (dopaminergisen) reseptorin D2 aktivoinnin avulla (Utz et al 2010). Ardolino et al (2005) olettavat, että pitkäaikaiset katodisen tDCS:n jälkivaikutukset ovat non-synaptisen mekanismin aiheuttamia. Pitkäaikaiset vaikutukset aiheutuvat neuronien solukalvon toiminnallisista vaihteluista, jotka johtuvat pH:n ja solukalvoproteiinien muutoksista. (Ardolino et al 2005)

3.4 tDCS:n hyödyt

tDCS on lisännyt kiinnostusta tutkijoiden keskuudessa monien hyvien ominaisuuksiensa vuoksi. Tekniikka on non-invasiivinen ja useiden tutkimuksien mukaan turvallinen stimuloitavalle henkilölle. Yleisempiä stimulaatiossa aiheutuvia tuntemuksia ovat olleet pieni kihelmöinti ja kutina elektrodien alla. Stimulaation toteuttaminen on vaivatonta ja helppoa. Lisäksi laite on liikuteltavissa paikasta toiseen, joten stimulaatiolla onkin hyvät edellytykset tulla käytetyksi myös kotihoitona. Tekniikka on halvempi verrattuna muihin neurostimulaatio menetelmiin. Lisäksi stimulaatio voisi tulevaisuudessa korvata muut hoitomuodot kuten lääkkeet.

3.4.1 Turvallisuus

Vaikka tDCS:ta käytetään nykyaikana paljon kliinisissä tutkimuksissa moduloimaan ihmisen aivokuoren herkkyyttä, tDCS-stimulaation turvallisuutta on tutkittu hyvin vähän. Lukuisissa tDCS-tutkimuksissa annetaan ymmärtää, että stimulaatio ei ole aiheuttanut koehenkilöille vakavia haittavaikutuksia. (Nitsche et al 2008) Stimulaation turvallisuuteen liittyville parametreille on annettu tietyt ylärajat, jotka perustuvat tutkimuksissa käytettyihin arvoihin. Stimulaatio katsotaan turvalliseksi kuin käytetään korkeintaan 2 mA:n virtaa ja 20 minuutin stimulaationkesto. Tärkeitä tekijöitä stimulaation turvallisuudessa ovat virran voimakkuus, elektrodien koko ja stimulaation kesto. (Utz et al 2010)

Poreisz et al (2007) tutkivat tDCS aiheuttamia haitallisia vaikutuksia ihmisille. He tekivät tutkimuksen 102 henkilölle, joista 77 oli terveitä ja loput 25 oli neurologisen sairauden potilaita. Potilaista 9 sairasti migreeniä, 10 tinnitusta ja loput 6 olivat halvauksen potilaita. Stimulaatiokertoja oli yhteensä 567. Stimulaatioita tehtiin erilaisilla elektrodijoittelulla, joissa stimuloitiin motorista, somatosensorista, dorsolateraalista prefrontaalista ja visuaalista aivokuorta sekä ohimolohkoa ja päälakilohkoa. Suurin osa henkilöistä sai kaikkia kolmea stimulaatiolajia. Haittavaikutuksia tutkittiin sekä stimulaation aikana että stimulaation jälkeen. Yleisin haittavaikutus stimulaation aikana oli vähäinen kihelmöinnin tunteminen 70,6%. Toiseksi yleisin oli väsymyksen tuntemus 35,3 %. 30,4 % henkilöistä tunsikin pientä kutinaa elektrodien alla. Noin viidesosa tunsikin vähäistä poltetta ja noin kuudesosa vähäistä kipua elektrodien alla. Useampi henkilö tunsikin näitä vaikutuksia enemmän stimulaation aikana kuin sen jälkeen. Nämä ovat yleisiä tuntemuksia tDCS-stimulaation aloituksessa. Tuloksissa raportoidaan myös, että stimulaation aloitus ja lopetus aiheutti kymmenellä prosentilla henkilöistä näköaistimuksia. Tarpeeksi pitkä virran nousu- ja laskuaika stimulaation alussa ja lopussa vähentävät tätä vaikutusta. 17,7 % koki stimulaation epämukavana. Pienellä osalla oli stimulaation aikana keskittymisvaikeuksia. Poikkeuksena muihin vaikutuksiin päänsärky oli huomattavasti yleisempää stimulaation jälkeen 11,8 % kuin stimulaation aikana 4,9 %. Yli puolet migreenipotilaista koki päänsärkyä stimulaation jälkeen. Stimulaation jälkeen vain muutamat terveet

henkilöt tunsivat pahoinvointia ja yksi migreenipotilas unettomuutta. Stimulaation aikana tai sen jälkeen kukaan henkilöistä ei havainnut muutoksia näkökyvyssään tai merkkejä liiallisesta aktiivisuudesta. Stimulaation aikana 16,7 % väitti tuntevansa eron siinä oliko stimulaatio anodinen, katodinen vai sham. Tuntemukset voivat johtua referenssielektrodin erilaisista asettelupaikoista. (Poreisz et al 2007) Poreisz et al ei ota kantaa siihen, miten erilaiset vaikutukset riippuvat stimulaatioalueesta. Kokeessa stimuloitiin kuitenkin useampaa aivokuoren aluetta. Potilaiden osuus koko tutkimuksessa jää hyvin pieneksi. tDCS:ta on kohdennettu juuri potilaiden hoitoon. Turvallisuustutkimuksia pitäisi tehdä useille potilasryhmille, joilla on erilaisia neurologisia tai psykologisia sairauksia.

Taulukko 2. Yleisimmät tDCS:n aiheuttamat
haittavaikutukset stimulaation aikana. (Poreisz et al 2007)

Yleisyys	Oire
70,60%	Pieni kihelmöinti elektrodien alla
35,60%	Väsymys
30,40%	Pieni kutina elektrodien alla
21,60%	Vähäinen polte elektrodien alla
17,70%	Epämukavuuden tunne
15,70%	Vähäinen kipu elektrodien alla
10,80%	Näköaistimus
10,80%	Keskittymisvaikeus
4,90%	Päänsärky

Turvallisen stimulaation ensimmäinen pyrkimys on taata elektrodin ja ihon hyvä kontaktipinta toisiinsa, jotta vähennetään resistanssia ja parannetaan virrankulkua. Stimulaation aluksi olisi hyvä puhdistaa iho alue, johon elektrodi asetetaan. Ensiarvoisen tärkeää on käyttää oikeanlaisia elektrodeja. Jotta vähennettäisiin kemiallisia reaktioita elektrodin ja

ihon rajapinnassa, tDCS-stimulaatiossa tulisi käyttää metallittomia, johtavia, kumielektrodeja, jotka on suojattu suolaliuokseen kastetuilla sienillä. Koska sienimateriaali on ainoa ihon kanssa kosketuksissa oleva materiaali, kemiallisten reaktioiden tapahtuminen vähentyy minimiin. (Nitsche et al 2003)

tDCS:n ei tiedetä aiheuttavan haittaa aivojen toimintaan. MRI:n eli magneettikuvauksen yhteydessä tehdystä otsalohkon alueeseen kohdistuneesta tDCS tutkimuksesta havaittiin, että stimulaation jälkeinen noin tunnin kestävä jälkivaikutus ei aiheuttanut aivoturvotusta, muutoksia veri-aivoesteeseen tai aivokudokseen (Nitsche et al 2004). Lisäksi 13 minuutin tDCS:n ei ole havaittu nostavan neuronivaurioista kertovan neuronispesifisen enolaasin pitoisuutta (Utz et al 2010).

3.4.2 tDCS vastaan rTMS

tDCS-tekniikan haastajaksi on tullut rTMS, jossa TMS-laitetta käyttäen syötetään toistuvia enintään 50 Hz:n pulsseja aivoihin. Molemmat ovat non-invasiivisia, moduloivat kortikaalista herkkyyttä ja aiheuttavat stimulaation jälkeisiä vaikutuksia. (Nardone et al 2012) Toisin kuin tDCS, rTMS aiheuttaa aktiopotentiaalin. Kun verrataan laitteita keskenään, tDCS on paljon helppokäyttöisempi ja halvempi kuin rTMS. tDCS on keveytensä ja patteri/akkulähtöisen tehonsa ansiosta hyvin siirrettävissä paikasta toiseen. Tämän ansiosta tDCS:ta on mahdollista toteuttaa myös kotihoitona. Priori et al (2009) antaa artikkelissaan tDCS-laitteelle hintahaarukan välille 400–10000 dollaria kun vastaavasti rTMS maksaisi väliltä 20000–100000 dollaria. Tutkimuksissa käytetyn sham-stimulaation toteuttaminen on paljon helpompaa tDCS-laitteella kuin rTMS:n avulla. Sham-tilanteessa on tärkeää, ettei stimuloitava henkilö havaitse eroa vaikuttavan ja placebo-stimulaation välillä. tDCS on hiljainen toisin kuin rTMS stimulaatiossa aiheutuu äänekästä ”klik”-ääntä. rTMS saattaa mahdollisesti aiheuttaa epileptisiä kohtauksia, kun taas tDCS:n ei ole havaittu aiheuttavan kohtauksia.

tDCS ei ole yhtä tarkka kuin rTMS. TMS laitteilla pystytään rajaamaan stimulaatio jopa 25mm² alueelle. Suurien elektrodien ansiosta tDCS stimuloi laajempaa aivokuoren aluetta (Nitsche et al 2008). Monissa terapeuttisissa stimulaatioissa, joissa halutaan stimuloida laajaa aivokuoren aluetta, toimenpiteen tarkkuus ei ole tärkein asia. Halvauksen hoidossa voidaan stimuloida motorista aivokuorta ja masennuksen hoidossa dorsolateraalista prefrontaalista aivokuorta (DLPFC). Elektrodien muotoa ja pinta-alaa vaihtamalla tDCS stimulaatiota on myös helppo suunnitella yksittäisille henkilöille sopiviksi. Potilaan mukavuutta lisää myös se, että stimulaation aikana päätä voi liikuttaa vapaasti. (Priori et al 2009)

3.5 tDCS:n haasteet ja vaikeudet

Monien hyvien ominaisuuksiensa lisäksi tDCS:lla on myös haittapuolensa. Suurimpana teknisenä ongelmana on tDCS:n huono kohdistustarkkuus. Suurien elektrodien ansiosta stimulaatio ei kohdistu tarkasti halutulle alueelle. Tutkimuksien mukaan stimulaatiota pidetään turvallisena, mutta turvallisuuteen vaikuttavia tekijöitä ei ole tutkittu tarpeeksi. Tässä luvussa esitetään tutkimuksien mukaan tDCS-stimulaatioon liittyviä haasteita ja vaikeuksia. Luvussa kerrotaan teknisistä haasteista ja stimulaation turvallisuuteen liittyvistä havainnoista.

3.5.1 Tekniset haasteet

Verrattuna rTMS-stimulaatioon tDCS:n kohdennustarkkuus on huonompi. Stimulaation tarkkuus vaikuttaa oleellisesti stimulaation tehokkuuteen stimuloida tiettyä aivokuoren aluetta. tDCS suoritetaan yleensä käyttäen suurikokoisia elektrodeja, jolloin myöskin tarkoitetun stimulaatioalueen ulkopuoleiset aivokuoren osat saattavat stimuloitua. Stimulaatiossa käytetään kahta elektrodia, jotka molemmat asetetaan yleensä pään alueelle. Polarisaatio saattaa näin vaikuttaa laajojen alueiden yli (Priori et al 2009). Tällöin stimulaatiosta aiheutuva sähkökenttä tai virrantiheys vaikuttaa laajaa aluetta aivokuorella. Stimu-

loivan elektrodin tavoin referenssielektrodi saattaa myös moduloida aivokuoren alueita ja näin vaikuttaa stimulaation tehokkuuteen (Nitsche et al 2008). Ideaalisessa stimulaatiossa referenssielektrodin pitäisi olla toiminnallisesti tehoton. Tilannetta voidaan parantaa suurentamalla referenssielektrodia, jolloin virrantiheys elektrodin alla pienenee. Stimulaation tehokkuuden ja tarkkuuden lisäämiseksi on tavallisten kahden pintaelektrodin sijasta testattu eri tyyppisiä elektrodikytkentöjä kuten 4+1 rengasmuotoista kytkentää motorisella alueella (engl. 4+1 ring configuration) (Suh et al 2010) ja keilatyyppistä elektrodikytkentää engl. (array-type electrode configuration)(Park et al 2011). Molemmat kytkennät ovat tehneet tDCS-stimulaatiosta tarkemman.

Stimulaatiosta aiheutuvat jälkivaikutukset kestävät noin tunnin tai yli riippuen siitä, mikä on stimulaation kesto. Jälkivaikutusten voimakkuuteen voidaan vaikuttaa vaihtelemalla stimulaatioiden välistä aikaa eli intervallia. Stimulaation tehokkuus on parantunut selvästi, kun seuraava stimulaatio on suoritettu edellisen stimulaation jälkivaikutusten aikana. Stimulaation jälkivaikutusten tehokkuuden parantamiseksi pitää määrittää selkeät intervalliajat eri stimulaatiokestoille.

Stimulaatioon vaikuttavat useat osatekijät eli parametrit, joita ovat elektrodien koot ja niiden paikannukset, virran voimakkuus, stimulaationkesto, stimulaatioiden määrä päivässä ja stimulaatioiden välinen aika. Nämä tekijät voivat vaihdella suuresti, joten muuntelemalla näitä tekijöitä saadaan aikaiseksi erilaisia stimulaatioita, jotka voivat myös aiheuttaa lisää haittavaikutuksia. Näiden tekijöiden lukuarvot ja vaikutukset toisiinsa pitäisi määrittää selkeästi. (Brunoni et al 2012) Stimulaatiolle pitää määrittää selkeät turvalliset toimintatavat eli protokollat, joita voidaan käyttää huoletta stimuloitaessa sekä terveitä että neurologisia tai psykologisia sairauksia potevia potilaita.

3.5.2 Turvallisuusasiat

Kun päänahkaan syötetään tasavirtaa, ensimmäisenä turvallisuusriskinä nähdään mahdollisesti syntyvät kudosisvauriot. Stimulaation kesto yhdessä virrantiheyden kanssa ovat päätekijöitä mahdollisten kudosisvurioiden syntymisessä. tDCS-tekniikassa käytetään kuitenkin niin pieniä virrantiheyksiä maksimissaan 20 minuuttia kestävässä stimulaatiossa, jotta kudosisvuriota tapahtuisi. Hoitoja saatetaan kuitenkin suorittaa useita kertoja viikossa usean viikon ajan, mikä voi vähentää stimulaation turvallisuutta (Palm et al 2008). Stimulaation turvallinen käyttö edellyttää myös potilaalta tiettyjä ominaisuuksia.

Nitsche et al (2003) esittävät tärkeiksi tDCS:n turvallisuusparametreiksi virrantiheyden J ja kokonaisvarauksen Q_k yksikkönä C/cm² (coulombia neliösenttimetrillä). Kokonaisvaraus Q_k määritellään kaavalla

$$Q_k = J \cdot t \quad , \quad (7)$$

jossa J on stimulaation virrantiheys (A/cm²) ja t on stimulaation kesto (s). (Nitsche et al 2003) Aivokuorelle suoraan kiinnitettävillä elektrodeilla tehdyt eläinkokeet osoittivat, että katodinen stimulaatio aiheutti rotille kudosisvammoja kun virrantiheys oli 142,9 A/cm², virta 0,5 mA, elektrodien pinta-ala 3,5 mm² ja stimulaationkesto yli 10 minuuttia. (Liebetanz et al 2009) Aivokudosisvuriota ei tapahdu edes useampia tunteja kestäneellä korkeataajuisella stimulaatiolla, jos käytettävä virrantiheys on vähemmän kuin 25 mA/cm² (Nitsche et al 2003). Tämä on hyvin suuri lukema verrattuna siihen, miten pienillä virrantiheyksillä tDCS:ssa operoidaan. Käytettävät virrantiheydet tDCS:ssa ovat reilusti alle 0,1 mA/cm². Kudosisvuriota on havaittu kokonaisvarauksella 216 C/cm² (Nitsche et al 2003). Maksimaalinen kokonaisvaraus voidaan laskea kaavalla 7, jos oletetaan stimulaatiolle suurin sallittu virrantiheys eli 0,08 mA/cm² parametreillä $I=2$ mA, $A=25$ cm² ja $t=20$ min. Laskemalla kaavan 7 mukaan saadaan tulokseksi 0,096 C/cm². Laskettu kokonaisvaraus on vain murto-osa kudosisvuriota aiheuttavasta kokonaisvarauksesta.

Useiden tutkimusten mukaan tDCS:n turvallisuutta pitäisi tutkia lisää (Utz et al 2010). Turvallisuustutkimuksissa pitäisi keskittyä siihen, miten stimulaatiovälit ja suuremmat virranvoimakkuudet vaikuttavat ihmiseen. Varsinkin silloin, kun yli 1,5 mA:n hoitomuotoista toistuvaa tDCS:ta tai yhdenkertaista tDCS:ta annetaan henkilöille, joilla on aivo-vamman aiheuttamia sairauksia. Myöskin terapeutisiin tarkoituksiin käytettävää yli 1,5 mA:n hoitomuotoista toistuvan tDCS:n vaikutuksia tulisi tutkia enemmän. (Utz et al 2010) Terveille ihmisille annettavia stimulaatiokestoja pitäisi harkita tarkkaan, jos stimulaatio aiheuttaa yli tunnin kestäviä jälkivaikutuksia. Suositeltujen stimulaatiovälien pituuksista on ristiriitaista tietoa. Pitkäaikaisia vaikutuksia aiheuttavaa stimulaatiota ei pitäisi käyttää useammin kuin kerran viikossa. (Nitsche et al 2003) Jos taas halutaan pitkitää ja vakauttaa pitkäaikaisen vaikutuksen muutoksia kortikaalisessa toiminnassa, kerran päivässä suoritettu tDCS on riittävä. Lisää tutkimusta tarvitaan määrittämään sellaiset stimulaatiovälit, jotka aiheuttavat vakaita stimulaatiovaikutuksia. (Nitsche et al 2008)

Tutkimuksissa löytyi myös näyttöä siitä, että tDCS on aiheuttanut henkilöille ihokudosvammoja. Palmin et al (2008) tutkimuksessa havaittiin viisi ihokudosvammatapausta tDCS hoidon jälkeen. 15 masennuksesta kärsivää henkilöä saivat tDCS stimulaatiota 2 viikon ajan, 5 kertaa viikossa ja 20 minuuttia kerralla. Anodi oli asetettu alueelle F3, joka on esitetty kuvassa 8 ja katodi oli oikealla supraorbitaalaisella alueella. 10 henkilöä saivat 1 mA stimulaatiota ja loput 2 mA stimulaatiota. Kokeessa käytettiin suolaliouksen sijasta vain vedessä kasteltuja sienielektrodeja (35 cm²). 1 mA:n ryhmässä stimulaatio aiheutti kaikilla pientä ihon punoitusta nimenomaan katodisen elektrodin alla heti stimulaation jälkeen. Toisessa 2 mA:n ryhmässä kaikilla havaittiin katodin alle muodostunut ihovamma (kuva 18). Suurin vamma oli pinta-alaltaan 2 cm². Ihon resistanssi oli kasvanut tällöin huomattavan suureksi 50–55 kΩ, kun normaalisti se pidettiin kokeessa alle 20 kΩ:ssa. Vammat ilmaantuivat yleisesti neljännen tai viidennen stimulaatiokerran jälkeen. Palm et al (2008) uskovat, että elektrodin ja ihon väliseen impedanssin kasvuun saattoi vaikuttaa elektrodien kuivuminen ja pelkän veden käyttö suolaliouksen sijaan elektrodisientien kos-

teuttajana. Impedanssin kasvu aiheutti ihon kuumenemista ja ihon palamista. Vammojen syntyyn saattoi vaikuttaa myös virran voimakkuus ja stimulaation kestot. (Palm et al 2008)



Kuva 18. tDCS stimulaatiosta aiheutunut ihokudosvamma. (Palm et al 2008)

Turvallisuussyistä tDCS pitää sulkea pois ihmisiltä, joille on hiljattain tehty aivoleikkaus tai joilla on pääalueella metallisia implanteja. tDCS:ta ei myöskään suositella niille, joilla on sydämentahdistin tai sisäisiä elektrodeja (Trans Cranial Technologies 2012a). Stimulaation suorittaminen sellaisilla elektrodikytkennöillä, jotka saattavat vaikuttaa aivouron toimintaan tai sydänhermoon saattavat olla vaarallisia tietyissä olosuhteissa (Nitsche et al 2008). Tietyt hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, kuten esimerkiksi masennuslääkkeet, epilepsialääkkeet, bentsodiatsepiinit ja L-dopa, voivat muuttaa tDCS-stimulaation vaikutuksia tai toimintaa. (Utz et al 2010) Stimulaatiota ei tulisi antaa herkälle tai valmiiksi ärsyyntyneelle tai vaurioituneelle iholle, koska silloin lievät haittavaikutukset voivat kasvaa merkittävästi.

Yksi laitteen käyttöön liittyvä turvallisuutta vaarantava huolenaihe on se, että tDCS-laitteet eivät ole maailmanlaajuisesti standardisoituja. Yksinkertainen tekniikan ansiosta laite on helppo rakentaa itse. Tutkimuksien mukaan laitetta tulisi käyttää vain koulutettu terveydenhuollon ammattilainen, joka on perehtynyt tDCS-stimulaatioon. (Brunoni et al 2012)

Tutkimuksissa on todettu, että keskushermostoon vaikuttavat lääkeaineet muokkaavat tDCS:n toimintaa. Nämä lääkeaineet voivat joko estää, lisätä tai muuttaa polarisaation aiheuttamaa vaikutusta. Tulevissa tutkimuksissa pitäisi tutkia miten lääkeaineet vaikuttavat tDCS:n toimintaan, jos stimulaatiota käytetään terapeuttisena hoitomuotona laajalti tulevaisuudessa. (Been et al 2007).

3.6 tDCS:n hoidot

Koska tDCS:n on havaittu vaikuttavan selvästi aivokuoren herkkyyteen, viime vuosikymmenen aikana on tehty lukuisia kliinisiä tDCS-tutkimuksia sekä terveille ihmisille että neurologista tai psykologista sairautta poteville potilaille. tDCS:lla on havaittu olevan hyödyllisiä vaikutuksia seuraavissa neurologisissa sairauksissa, joita ovat halvaus, Parkinsonin tauti, Alzheimer, epilepsia ja migreeni. Myöskin psykiatrisissa sairauksissa, joita ovat vakava depressio ja erilaiset riippuvuudet, stimulaatio on todettu hyödylliseksi. Stimulaatio on parantanut kipua sekä fibromyalgiassa että selkäydinvauriossa. (Stagg & Nitsche 2011) tDCS:lla on vaikutuksia myös tinnitukseen (Garin et al 2011). Stimulaatio vaikuttaa myös ihmisen kognitiivisiin toimintoihin, kuten muistiin ja oppimiseen (Utz et al 2010).

Katodinen tDCS vähentää aivokuoren neuroneiden herkkyyttä ja aktiivisuutta. Tutkimuksien mukaan katodinen tDCS toimii hetkellisenä aivokuoren toimintahäiriön luojana. Kyseinen stimulaatio heikentää sensorimotorista toimintaa ja kognitiivisiä taitoja. Anodinen tDCS puolestaan lisää väliaikaisesti neuronien aktiivisuutta alueella, jota stimuloidaan.

Anodinen stimulaatio puolestaan lisää sensorimotorisia taitoja tai kognitiivisiä toimintoja. (Schlaug & Renga 2008) Tutkimukset kertovat, että tDCS ei stimuloi pelkästään haluttua stimulointikohtaa vaan myös muita saman aivopuoliskon alueita, jotka ovat yhteydessä tähän stimulointikohtaan (Utz et al 2010).

Ensimmäiset vuosituhaten vaihteessa tehdyt tDCS-tutkimukset kohdistuivat vallan ihmisen motoriselle aivokuorelle lähinnä siksi, koska motorisen aivokuoren anatomia ja toiminta oli hyvin tiedossa ja silloiset uudet TMS-tutkimukset antoivat lisätietoa siitä, miten kortikaalinen stimulaatio vaikuttaa motoriseen systeemiin (Utz et al 2010). Motorisen aivokuoren lisäksi stimulaatiotutkimuksia on tehty myös visuaaliselle, somatosensoriselle ja prefrontaaliselle aivokuorelle.

Motorisen aivokuoren stimulaatiossa keskitytään lähinnä primäärisen motorisen aivokuoren, M1, stimulaatioon. Tälle alueelle on tehty lukuisia tutkimuksia, joissa on havaittu varsinkin anodisen stimulaation aktivoivan ihmisen motorisia kykyjä, kuten lihaksien kestävyys ja hienosäätöä. Anodinen stimulaatio on parantanut ei-dominoivan käden toimintoja, auttanut hyödyllisesti motorisessa oppimisessa ja parantanut suoriutumista motorisista tehtävistä. Katodisella stimulaatiolla on ollut motoriseen toimintaan vastakkaisia vaikutuksia. Anodisen stimulaation on huomattu parantavan käden motorisia toimintoja sekä terveillä ihmisillä että halvauksen saaneilla potilailla. (Utz et al 2010) Stimulaatio on aiheuttanut halvauspotilaissa neuroplastisia muutoksia. Kroonista halvautumista poteville potilaille tehdyt tutkimukset osoittivat, että vammautuneen aivopuoliskon (hemisfäärin) motoriselle alueelle annettu anodinen stimulaatio paransi toiminnallisista tehtävistä suoriutumista ja motorisia kykyjä. Samanlaisia tuloksia on saatu myös katodisesta stimulaatiosta, kun stimulaatio on kohdistettu terveen aivopuoliskon motoriselle alueelle. (Schlaug & Renga 2008) tDCS voi olla tulevaisuudessa tärkeä stimulaatiomuoto halvauksen jälkeisen motorisen toimintahäiriön hoidossa. (Utz et al 2010) M1-alueen anodinen stimulointi on tutkittu parantavan myös Parkinsonin tautia sairastavien motorista toimin-

taa (Fregni et al 2006b). Anodinen M1-alueen stimulaatio on selvästi vähentänyt kipua potilailta, jotka potevat traumaattista selkäydinvauriota tai sairastavat kroonista kipua eli fibromyalgiaa. (Utz et al 2010).

Visuaalisen alueen tutkimuksissa on todettu, että anodinen stimulaatio visuaaliselle aivokuorelle kasvattaa visuaalisen toiminnan herätepotentiaalia (VEP), kun taas katodinen stimulaatio pienentää VEP:a. tDCS moduloi keinotekoisien valoistimuksien (engl. phosphenes) havainnointia ja vaikuttaa kontrastien herkkyyteen. Paras elektrodiasetelma visuaalisissa tutkimuksissa on ollut Oz-Cz.(Antal et al 2006) Anodinen stimulaatio on havaittu hyödylliseksi aurallisille migreenipotilaille, koska se vähentää keinotekoisien valoistimuksien syntyä. Somatosensoriselle aivokuorelle tehdyt tDCS tutkimukset osoittavat, että anodinen stimulaatio kasvatti tuntoaistin tarkkuutta sormessa, kun taas katodinen stimulaatio häiritsi tunto-aistin toimintaa. Anodinen täten nosti SEP herätepotentiaalia ja katodinen vähensi kyseistä potentiaalia. (Utz et al 2010)

Tutkimuksien mukaan tDCS-stimulaatiolla olisi hyvät ominaisuudet toimia tulevaisuudessa depression hoitokeinona. Varsinkin anodisella stimulaatiolla on huomattu olevan parantava vaikutus vakavaan depression. Fregnin et al (2006a) mukaan anodinen stimulaatio vasempaan dorsolateraaliseen prefrontaaliseen aivokuoreen (DLPFC) aiheutti selviä parannuksia vakavaa depressiota sairastavissa potilaissa (Fregni et al 2006a). Anodinen stimulaatio on myös parantanut näiden potilaiden suoriutumista tietyistä tehtävistä (Utz et al 2010). Pitkäaikaisen stimulaatiohoidon vaikutuksia depression oireisiin on verrattu masennuslääkkeen tehoon (Nitsche et al 2009).

Anodinen tDCS on antanut merkittäviä tuloksia ihmisen kognitiivisten toimintojen parantajana. Anodisen stimulaation on huomattu kohentavan muistia terveillä ihmisillä ja Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla. Prefrontaalisen alueen anodinen stimulointi on parantanut oppimista. (Utz et al 2010) Päälakilohkon alueelle annetun stimulaation on havaittu tehostavan matemaattisia taitoja (Kadosh et al 2010). tDCS-stimulaatiota on myös tutkittu Alzheimerin tautia sairastaville potilaille. Alzheimerin tauti on etenevä aivojen

rappeutumissairaus. Anodinen stimulaatio paransi potilaiden suoriutumista erilaisista tunnistusta vaativista muistikokeista, kun taas katodisella stimulaatiolla oli päinvastainen vaikutus. (Nardone et al 2012)

Tutkimukset osoittavat, että tDCS voi parantaa kielellisiä taitoja sekä terveillä ihmisillä että afasiaa potevilla potilailla. Afasia tarkoittaa puheen ymmärtämisen ja tuottamisen häiriötä, joka on yleistä halvauspotilailla. Anodinen tDCS-stimulaatio vasemman hemisfäärin otsalohkon alueelle parantaa nimeämiselkeyttä halvauspotilailla, joilla on afasia. (Baker et al 2010) Anodinen stimulaatio on vähentänyt selvästi tinnituksen intensiteettiä heti stimulaation jälkeen, kun taas katodisella stimulaatiolla ei ollut tinnitukseen mitään vaikutuksia (Garin et al 2011).

Myöskin katodinen stimulaatio on osoittanut parantavia ominaisuuksia. Katodinen tDCS-stimulaatio on havaittu hyödylliseksi vaikeaa epilepsiaa sairastavilla potilailla, koska katodinen tDCS vähentää hermosolujen aktiivista toimintaa. (Fregni et al 2006c)

3.7 Valmistajat

Tässä kohtaa työtä esitellään tDCS-laitteiden valmistajia ja heidän tDCS-stimulaatioon tarkoitettuja laitteita. Valmistajista löytyi kaksi isompaa yritystä, joiden tuotteista löytyi useampia tDCS käyttöön soveltuvia laitteita. Muut yritykset tarjosivat vain yhtä tDCS-laitetta. Liitteessä 1 on listattu kaikkien löydettyjen tDCS-laitteiden oleelliset ominaisuudet.

3.7.1 NeuroConn GmbH

NeuroConn GmbH on Ilmenauissa, Saksassa sijaitseva yritys, joka valmistaa aivosairauksien diagnosointiin ja terapiaan tarkoitettuja laitteita. Heidän tuotteisiin kuuluu neljä erilaista DC-stimulaattoria, joista kaikki soveltuvat tDCS-stimulaatioon. Stimulaattorit so-

veltuvat myös muihinkin stimulaatioihin, kuten tACS:on (engl. transcranial alternating current stimulation) ja tRNS:on (engl. transcranial random noise stimulation). Kolme heidän DC-stimulaattoriaan soveltuu käytettäväksi funktionaalisen magneettikuvauksen (fMRI) aikana.

DC-stimulaattorit ovat mikroprosessorin ohjaamia tasavirtalähteitä. Laitteiden turvallisuuden takaa ohjelmistopohjainen virrankulun monivaiheinen monitorointi. Ohjelmisto tarkkailee elektrodien impedanssia jatkuvasti ja lopettaa stimulaation heti, jos ihon ja elektrodin välinen kontakti on puutteellinen. Näillä toiminnoilla ei aiheuteta potilaille minkäänlaisia vaurioita. Laitteet on tarkoitettu lähinnä kliiniseen tutkimukseen ja valvottuun hoitoon. Tuote-esitteet kertovat, että laitteilla saavutettavat yli 2,0 mA:n ja 20 minuuttia ylittävät stimulaatiot on tarkoitettu vain tutkimuksen käyttöön. Seuraavaksi esitellään neljä yrityksen DC-stimulaattoria.

DC-stimulator on yksikanavainen, akkukäyttöinen, tDCS-stimulaatioon tarkoitettu laite, jolla voidaan antaa sekä anodista että katodista stimulaatiota. Laitetta hallitaan neljällä painikkeella ja digitaalinen näyttö selkeyttää valintojen tekemisessä, laite kuvassa 19. Valittavana on kaksi stimulaatiomoodia, jatkuva stimulaatio tai pulssittainen stimulaatio. Jälkimmäisessä säädetty stimulaatio toistuu säännöllisesti säädetyn ajan välein. Tutkimuksiin tarkoitettu sham-stimulaatio on myös mahdollinen. Stimulaation virransuuruuden voi säätää 5,0 mA:in asti ja stimulaation keston taas maksimissaan 30 minuuttiin. (NeuroConn 2009a)



Kuva 19. DC-stimulator. (NeuroConn 2009a)

DC-stimulator PLUS on paranneltu versio edeltäjästään DC-stimulator-laitteesta. Ulkoisesti laite näyttää samanlaiselta kuin aikaisempi malli, kuten kuva 20 osoittaa. tDCS-stimulaation lisäksi laite pystyy sekä tACS-stimulaatioon että tRNS-stimulaatioon, joissa tasavirran sijasta stimuloidaan vaihtovirralla. Lisäosien avulla stimulointi voidaan suorittaa myös funktionaalisen magneettikuvauksen aikana. Stimulaattoria on testattu 1,5 ja 3,0 teslan magneettikuvauslaitteilla. Laitteella on neljä valittavissa olevaa stimulaatiomoodia. Stimulaattorin ohjelmoitava aikataulutettu hoitomoodi mahdollistaa laitteen käytön sairaalan ulkopuolella. Tällöin lääkäri asettaa stimulaatiolle tietyt parametrit ja aikataulun. Potilas ei voi muuta, kuin aloittaa stimulaatio määrättyinä aikana. Hän ei voi tehdä asetuksiin mitään muutoksia. Laite tallentaa kaiken toiminnan myöhempää analyysia varten. Kaksoissokko-sham-stimulaatio on myös mahdollinen. (NeuroConn 2012)



Kuva 20. DC-stimulator PLUS.
(NeuroConn 2012)

Neuroconnin muut tDCS-stimulaatioon soveltuvat laitteet ovat DC-stimulator MR kuvassa 21 ja DC-stimulator MC kuvassa 22. Molemmat soveltuvat käytettäväksi funktionaalisen magneettikuvauksen, fMRI:n, aikana. DC-stimulator MR-laitteessa on kaikki samat ominaisuudet kuin DC-stimulator PLUS-laitteessa, mutta laite ei sovellu kaksoissokko-sham tutkimuksiin. DC-stimulator MC on 16 kanavainen laite, jota voidaan ohjelmoida kannettavan tietokoneen avulla. Laite soveltuu lisäksi useisiin stimulaatioihin. Näitä ovat tDCS, tACS, CES, GVS ja tRNS. (NeuroConn 2009b)(NeuroConn 2009c)



Kuva 21 . DC-stimulator MR.
(NeuroConn 2009b)



Kuva 22. DC-stimulator MC.
(NeuroConn 2009c)

3.7.2 Newronika Srl

Newronika on milanolainen yhtiö, joka valmistaa ja kehittää tDCS-stimulaatioon tarkoitettua HDCKit-tuotetta, joka koostuu kolmesta osasta. Laite on tarkoitettu sekä tutkimukseen että kliniseen käyttöön. HDCKit koostuu stimulaattorista (HDCstim), ohjelmoijasta (HDCprog) ja elektrodisetistä (HDCel). HDCKit:iä voidaan käyttää vain laitteeseen koulutetun lääketieteen ammattilaisen valvonnassa. HDCKit tuotteen myyjänä toimii yritys nimeltä Magstim. (Newronika 2012)

HDCstim on patterikäyttöinen ja ohjelmoitava tDCS-stimulaatiota varten suunniteltu stimulaattori. Laite on suunniteltu käytettäväksi potilaan kotikäytössä. Käyttäjä tai potilas voi aktivoida laitteeseen esiohjelmoitua stimulaation. HDCstim-stimulaattoria ohjelmoidaan HDCprogin avulla. HDCstim rekisteröi kaiken informaation myöhemmää lääkärin tai tutkijan tekemää tietojenhakua varten, mikä tehdään HDCprogin avulla. HDCstim-laitteessa on LCD-näyttö, josta voidaan nähdä ohjelmoitujen stimulaatioiden ominaisuuksia. Laite tarkkailee elektrodien välistä resistanssia ja lopettaa stimuloinnin, jos laite havaitsee epäkontaktia ihon tai elektrodin välillä. (Magstim 2011)

HDCprog on LCD-kosketusnäytöllä varustettu ohjelmointilaite, jolla ohjelmoidaan HDCstim-stimulaattoria. Ohjelmointilaitteen avulla voidaan asettaa tarkat hoitoparametrit potilaalle ja tarkistaa stimulaation jälkeiset tulokset. (Magstim 2012b)



Kuva 23. Stimulaattori HDCstim ja ohjelmointilaite HDCprog. (Magstim 2012a)

HDCel on elektrodiseti, joka tarvitaan tDCS-simulaatioon tuottamiseen HDCStim-stimulaattorista. Elektrodit on valmistettu johtavasta silikonista ja elektrodien päällystysienet kasvien selluloosasta. Valmistuksessa on taattu elektrodin bioyhteensopivuus ihon kanssa. Elektrodit yhdistetään HDCStim-stimulaattoriin turvallisesti mukana olevien joihtojen avulla. HDCel-setti on myös mahdollista saada päähinemallissa, jossa on useita valmiita paikkoja elektrodeille. Anodin ja katodin paikat ovat tarkat, kun ne kiinnitetään päähineeseen oikeille paikoille. (Magstim 2012c)

3.7.3 Soterixmedical

Soterixmedical on New Yorkissa sijaitseva neuromodulaatiotekniikkaan painottunut yritys. Se valmistaa laitteita tDCS-, HD-tDCS- ja tsDCS-stimulaatioihin. Heidän kolme tDCS-laitetta ovat 1x1 tDCS, 1x1 Limited Total Energy tDCS (1x1 LTE tDCS) ja 1x1 Clinical Trials tDCS. Kaikki laitteet on suunniteltu yhdelle anodille ja katodille. Kaksi ensimmäistä laitetta ovat samanlaisia. Viimeinen on kliinisiin sham-kaksoissokkokeisiin suunniteltu laite.

1x1 tDCS on patterikäyttöinen laite, joka on tarkoitettu vain tDCS-stimulaatioon. Laitteen suureen ohjauspaneeliin kuuluu näyttöjä ja säätönapuloita. Näyttöjen kautta voi tarkkailla hetkellistä virtaa, stimulaationkeston kulumista sekä elektrodin ja ihon välistä kontaktin laatua. Tavallisten virran- ja ajansäätönapuloiden lisäksi laitteessa on mahdollisuus pienentää säätämällä stimulaatiossa käytettyä virranvoimakkuutta stimulaation aikana. Stimulaation virranvoimakkuus voi olla väliltä 0,5–2,0 mA ja kesto väliltä 5–40 minuuttia. (SoterixMedical 2011a) Laite on kuvassa 24.



Kuva 24. 1x1 tDCS (SoterixMedical 2011a)

1x1 Limited Total Energy tDCS (1x1 LTE tDCS) on sama kuin edellinen, mutta se pitää syöttöjännitteen stimulaation virrannousussa mahdollisimman pienenä. Erona se, että virranvoimakkuuden voi valita väliltä 0,5–1,5 mA ja stimulaation keston väliltä 5–20 minuuttia. (SoterixMedical 2011b) Laite on kuvassa 25.



Kuva 25. 1x1 LTE tDCS
(SoterixMedical 2011b)

1x1 Clinical Trials tDCS on klinisiin tutkimuksiin ja erityisesti sham- kaksoissokkokeisiin tarkoitettu laite. Stimulaatiot on ohjelmoitu valmiiksi laitteelle. Jokaisella stimulaatiolla on oma 6-numeroinen koodi, jonka avulla stimulaatio käynnistyy. Ennen stimulaation aloittamista laitteelle syötetään stimulointikoodi. Kuten edellisilläkin Soterix laitteilla myös tässäkin on sekä virran että resistanssin seuranta. (SoterixMedical 2011c) Laitte on esitetty kuvassa 26.



Kuva 26. 1x1 Clinical Trials tDCS
(SoterixMedical 2011c)

Soterixmedicalin tuotteisiin kuuluu myös stimulaatiossa tarvittavia tarvikkeita, kuten sienipäällysteisiä kumielektrodeja ja elektrodien kiinnitykseen päähän ja niiden pitämiseen paikallaan käytettäviä joustavia (kumi)hihnoja. Elektrodeja on neljää eri kokoa (5x5, 5x7, 5x10, 10x10 cm). Kuvassa 27 on Soterixmedicalin sienipäällysteisiä elektrodeja. (SoterixMedical 2012)



Kuva 27. Sienipäällysteisiä elektrodeja
(SoterixMedical 2012)

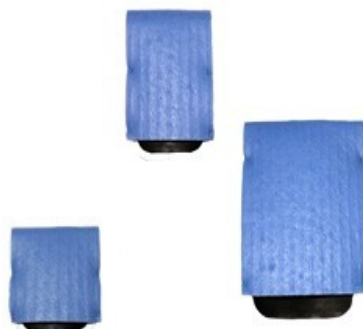
3.7.4 Trans Cranial Technologies

Trans Cranial Technologies on hongkongilainen yritys, jonka tuote on nimeltään transcranial stimulation kit. Mikrokontrollerin hallitsema laite on erityisesti suunniteltu tDCS-stimulaatioon. Teholähteenä toimii kaksi 9 V:n alkaliparistoa. Laitteen ohjelmisto tarkkailee jatkuvasti hoitovirtaa sekä elektrodien resistanssia havaitakseen epäsuotuisia kontakteja ihon kanssa. Stimulaatio loppuu automaattisesti, jos resistanssi kasvaa epänormaaleihin arvoihin. Huonosta kontaktista aiheutuisi käyttäjälle eli potilaalle ihoärsytystä tai ihovammoja. Hidas virrannousu stimulaation alussa tuo lisää mukavuutta stimulaatioon. Laitteeseen kuuluu tDCS-stimulaattori; kuvassa 28, kolmea erikokoista (5cmx5cm, 5cmx7cm ja 7cmx10cm) sienipäällysteistä johtavaa kumielektrodia; kuva 29, elektrodikaapeleita ja neopreenista valmistettuja hihnoja elektrodien paikkakiinnityk-

seen. Stimulaattorissa on LCD-näyttö, jota hallitaan neljällä näppäimellä. Laitteen tutkimusversio, jossa on sham-stimulaatio toiminto, on tarkoitettu vain tutkimuksen käyttöön. (Trans Cranial Technologies 2012a)



Kuva 28. tDCS-stimulaattori
(Trans Cranial Technologies
2012b)



Kuva 29. Sienipäällysteisiä
kumielektrodeja (Trans Cranial
Technologies 2012b)

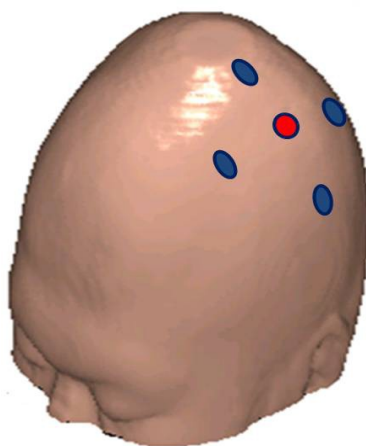
Laitetta saa käyttää vain terveysalan ammattilaisen valvonnassa. Lisäksi varoitetaan laitteen käytöstä, jos päässä tai kehossa on mitään metallisia laitteita tai implantteja kuten sisäkorvaistute (engl. cochlear implant) tai sydämentahdistin. (Trans Cranial Technologies 2012a)

3.8 Stimulaatiosovellukset

Muutamien viime vuosien aikana on tDCS-stimulaatiota aloitettu kehittämään lisää ja soveltamaan muihin stimulaatiomuotoihin sopivaksi. tDCS-tekniikkaa on käytetty hyödyksi seuraavissa kolmessa stimulaatiosovelluksessa. Paremman tarkkuuden varmistamiseksi on kehitetty HD-tDCS. Selkäytimen stimulaatiossa on käytetty tsDCS-stimulaatiota. Matalalla taajuudella toimivaa tDCS:ta on myös tutkittu.

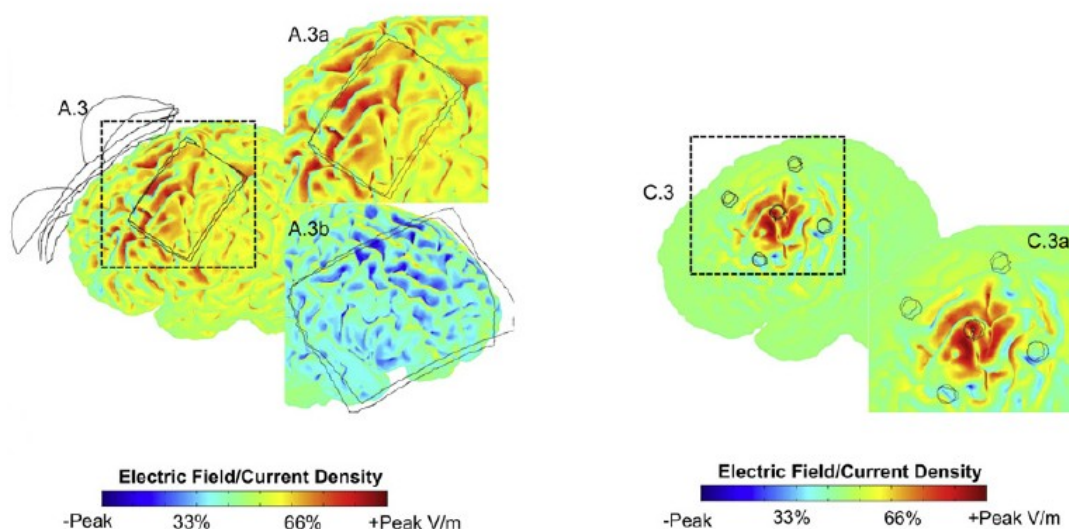
3.8.1 HD-tDCS (High-definition tDCS)

HD-tDCS on kehitetty laskennallisten mallien tuloksien pohjalta tuomaan tDCS-stimulaatioon lisää kohdennustarkkuutta ja tehokkuutta. Stimulaatiossa käytetään useampia levymuotoisia elektrodeja. Tyypillisin elektrodikytKentä on 4x1 kytKentä, jossa neljä paluuelektrodia on asetettu kuvitteellisen neliön kulmiin muodostaen renkaankehän ja yksi stimuloiva elektrodi on muodostuneen renkaan keskellä. Kuvassa 30 on esitetty anodikeskinen elektrodikytKentä. Anodisessa stimulaatiossa keskimmäinen elektrodi on anodi ja muut neljä ovat katodeja. Katodisessa stimulaatiossa on taas toisinpäin. (Kuo et al 2012)



Kuva 30.
ElektrodikytKentämalli HD-tDCS:ssa (Suh et al 2010)

Stimulaatiossa käytetyt elektrodit ovat pienempiä kuin tavallisessa tDCS:ssa. Kuon et al (2012) tutkimuksessa koko elektrodialueen säde oli 3,5 cm:ä. Käytettävät elektrodit olivat sintrattuja Ag/AgCl-rengaselektrodeja, joiden säde oli 4 mm. Elektrodit oli kiinnitetty muovisiin pidikkeisiin, joissa oli johtavaa geeliä. HD-tDCS:ssa saadaan aikaan tarkempi sähkökenttä kuin tavallisessa tDCS:ssa. Sähkökentän uskotaan rajoittuvan selkeästi elektrodikehän sisäpuolelle ja sähkökentän maksimi muodostuu suoraan renkaan keskellä olevan stimuloivan elektrodin alle, kuva 31. (Kuo et al 2012)



Kuva 31. Sähkökentän muodostus sekä tavallisessa tDCS:ssa (vasemmalla) että 4x1 HD-tDCS:ssa (oikealla). (Kuo et al 2012)

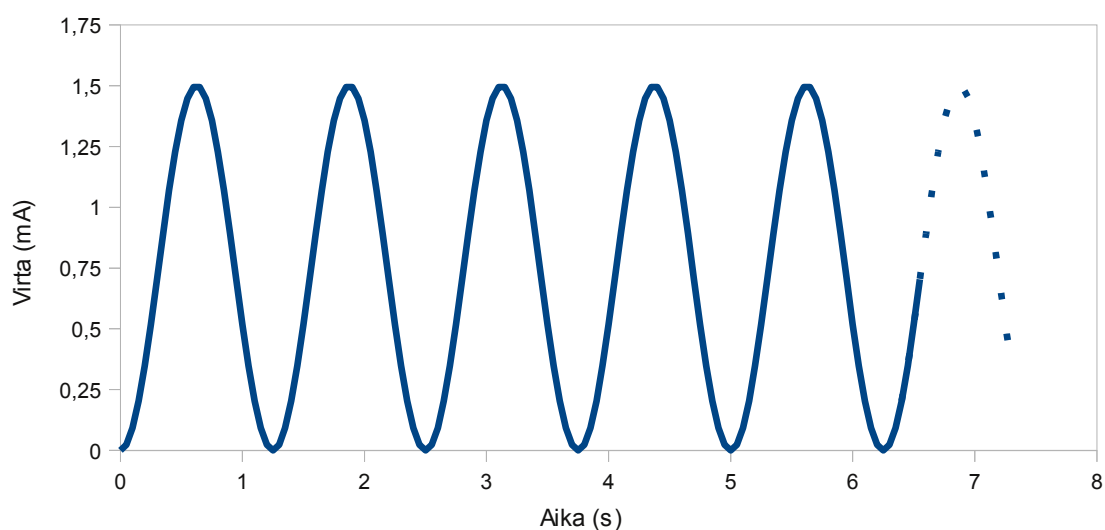
Motorisen aivokuoren ADM-alueelle tehty HD-tDCS stimulaatio aiheutti pitempiä ja voimakkaampia jälkivaikutuksia kuin tavallinen tDCS. HD-tDCS-tutkimukset osoittavat stimulaation aiheuttavan merkittäviä muutoksia motorisen aivokuoren käden alueen MEP amplitudiin stimulaation jälkeen. (Kuo et al 2012)

3.8.2 tsDCS (transcutaneous spinal direct current stimulation)

tsDCS on uusi noninvasiivinen keino moduloida selkäytimen toimintaa. tDCS:n tavoin stimulaatio toteutetaan tasavirralla ja käyttämällä kahta elektrodia anodia ja katodia. tsDCS-stimulaatiolle on tehty muutamia tutkimuksia, joissa on havaittu stimulaation aiheuttavan selviä parantavia muutoksia selkäytimen toimintaan. tsDCS olisi noninvasiivinen vaihtoehto invasiiviselle ja yleisesti käytetylle selkäydinstimulaatiolle (SCS). (Cogiamanian et al 2012)

3.8.3 Slow-oscillatory tDCS

Slow-oscillatory tDCS on matalalla taajuudella oskilloivaa tDCS-stimulaatiota. Sinimuotoisesti käyttäytyvä virta vaihtelee nollan ja maksimi virran arvon välillä alle 1 Hz:n taajuudella. Groppan et al (2010) tutkimuksessa osoitettiin, että huippuvirralla 1,5 mA ja taajuudella 0,8 Hz värähtelevä sekä anodinen että katodinen tDCS-stimulaatio aiheuttivat muutoksia motorisen aivokuoren toimintaan. Tulokset olivat verrattavissa tavallisen tDCS:n virralla 0,75 mA aiheuttamiin muutoksiin. (Groppa et al 2010)



Kuva 32. 0,8 hertsillä oskilloivan tDCS:n virta huippuarvolla 1,5 mA.

4 Kokeellinen osuus

Työn kokeellinen osa koostuu kahdesta osasta. Toinen osa perustuu vierailuun lääketieteelliseen tutkimuskeskukseen Biomedicumiin, jossa esiteltiin tarkemmin yhtä tDCS-laitetta. Toisessa osassa on suunniteltu perus tDCS-laite. Suunnittelussa on otettu huomioon tarvittavat laitteen perusominaisuudet.

4.1 Vierailu Biomedicumiin 11.1.2013

Työn kokeellisessa osassa kävimme professori Raimo Sepposen kanssa vierailulla lääketieteen tutkimus- ja opetuskeskuksessa Biomedicumissa. Tapasimme tutkija Synnöve Carlsonin ja japanilaisen tutkijan Masamichi Hayashin, joka esitteli meille tDCS-stimulaatioon tarkoitettua NeuroConn:n tuotetta nimeltään DC-stimulator PLUS.

Tutkija esitteli stimulaattorin toimintaa ja laitteen mukana olevia stimulaatioon tarvittavia varusteita. Laitteen elektrodit olivat johtavia mustia kumielektrodeja, jotka laitettiin kostutettujen sienityynyjen sisälle. Anodisen elektrodin tyyny oli punainen ja katodisen elektrodin sininen. Elektrodien kostutukseen voidaan käyttää sekä vesijohtovettä että suolaliuosta. Suolaliuos on yleisin vaihtoehto. Suolaliuoksen konsentraatio pitäisi olla n. 100 mM. Elektrodien sijaan kumielektrodien päälle voidaan laittaa myös johtavaa elektrodigeeliä. Elektrodien kiinnitykseen käytetään harmaata pään ympärille asetettavaa hihnaa. Toinen elektrodi asetetaan stimulointi kohtaan ja toinen referenssialueelle, joka on yleensä otsalla kulmakarvan yläpuolella. Paremman tarkkuuden saamiseksi käytetään pienempiä stimuloivia elektrodeja. Referenssielektrodi voidaan asettaa myös olkapäähän, jotta tarkkuus parantuisi.

Tutkija esitteli laitteen valikko-ominaisuuksia. Laitteessa oli neljä painiketta, joista ohjailtiin LCD-näytön valikkoa. Valikosta pystyi määrittelemään stimulaatioparametrit, kuten tasavirran voimakkuuden ja stimulaation keston, sekä erilaisia stimulaatiomoodeja. Yleisesti käytetyt parametrit ovat tutkijan mukaan 1 mA tasavirta, 35 cm² elektrodit ja 10–20 minuutin kesto. Tärkein asia kuitenkin on stimulaatiossa syntyvä virrantiheys, joka näillä parametreilla on 0,029 mA/cm² elektrodien alla. Stimulaation tärkein ominaisuus on stimulaation jälkeiset vaikutukset, jotka saattavat kestää pidemmällä stimulaatiokestoilla tunnin tai yli. Suositeltava aika stimulaatioiden välissä olisi 48 tuntia. Stimulaation virtaa nostetaan ja lasketaan alussa ja lopussa vähitellen. Laitteesta pystyy valitsemaan virran nousuajan (fade-in) ja laskuajan (fade-out). Sopiva aika virran nousulle ja laskulle on 10 sekuntia. Virrannousu saattaa aiheuttaa tuntemuksia elektrodien alla kuten kutinaa, mutta virranlasku ei yleensä aiheuta mitään vaikutuksia. Stimulaattori seurailee ihon ja elektrodin välistä resistanssia ja ilmoittaa jos resistanssi on kasvanut liian suureksi. DC-stimulator PLUS soveltuu myös stimulaatioon, jossa käytetään pientä vaihtovirtaa (tACS). (Hayashi 2013)

4.2 tDCS-laitteen suunnittelu

Tässä osassa työtä suunnitellaan tDCS-laite, joka täyttää tässä työssä esille tulleiden tDCS-laitteiden perusvaatimukset. Työn puitteissa on tehty perussuunnitelma, jonka avulla laitteen toteuttaminen pitäisi olla mahdollista. Ensin on käsitelty laitteelle annettuja vaatimuksia. Seuraavana on esitetty laitteen tekninen toteutus ja kerrottu laitteen toiminnallisuuksista. Lopuksi on esitetty muutamia ideoita laitteen jatkokehityksen mahdollisuuksista.

4.2.1 Tekniset vaatimukset

Tämän työn kirjallisuuskatsauksessa esitellyistä tDCS-laitteista käy ilmi, että laitteella on tiettyjä perusvaatimuksia, jotta laitteen käyttö on mahdollista. Tärkeimpiä vaatimuksia laitteen suunnittelulle on hoitovirran pitäminen tasaisena sallituissa rajoissa ja elektrodiresistanssien tarkkailu. Laitteen maksimihoitovirta on 2 mA. Virran tulee olla ehdottomasti jatkuvaa tasavirtaa. Laite tulee olla kevyt ja liikuteltavissa paikasta toiseen, jolloin tehonlähteenä tulisi olla joko akku tai paristo. Tehonlähteestä saatava teho pitää riittää maksimivirran synnyttämiseen.

Hoidettavan potilaan päästä aiheutuva resistanssi muodostaa virtapiirin muun mittauspiirin kanssa. Stimulaation aikana elektrodien resistansseja pitää tarkkailla, sillä elektrodin huono kontakti ihon kanssa lisää näiden välistä resistanssia. Kun resistanssi havaitaan liian suureksi, laitteen tulisi ilmoittaa siitä äänimerkillä. Laite mittaa elektrodien välistä resistanssia. Pään resistanssi toimii kuormana, jonka maksimaalinen resistanssi arvioidaan olevan 20 kΩ:a. Laite pitää mitoittaa toimimaan maksimissaan 20 kΩ:n kuormalla. Elektrodien välisen resistanssin muutosta ja hoitovirran suuruutta pitää tarkkailla. Laitteen tulisi ilmoittaa, jos kyseinen resistanssi nousee liian isoksi. Virran jatkuva tarkkailu pitää stimulaatioon valitun tasavirran oikeassa arvossaan. Kuorman R tarvitsema teho P saadaan kaavalla

$$P = RI^2 \quad , \quad (8)$$

jossa

- P on teho (W)
- R on resistanssi (20 kΩ)
- I on virta (2 mA).

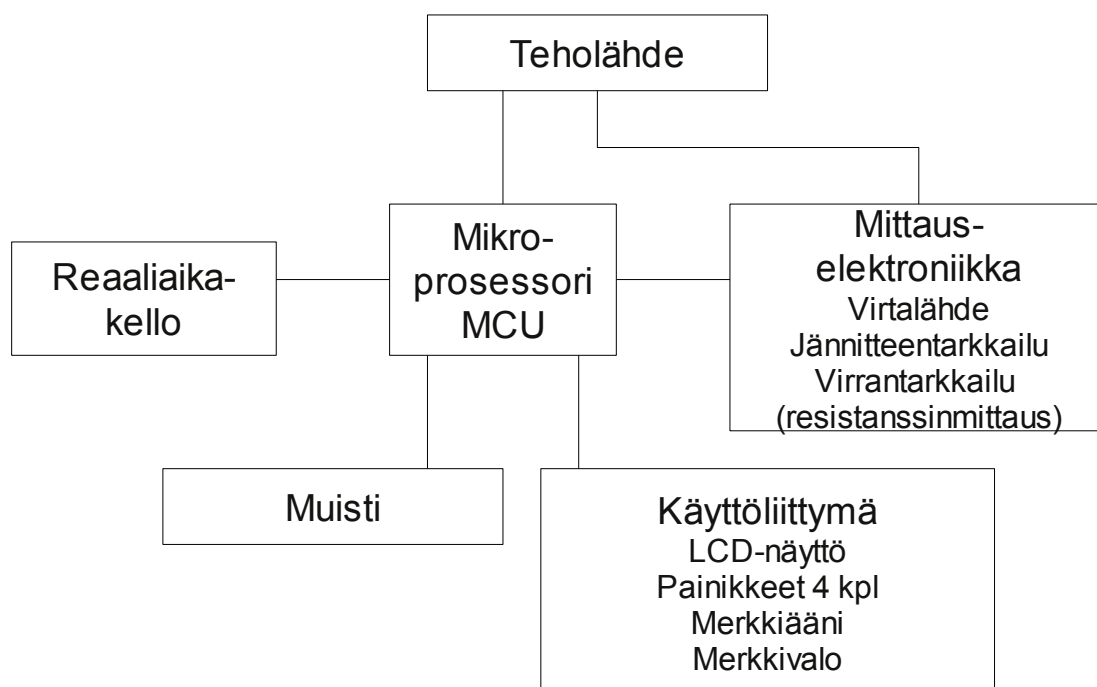
Tarvittavan tehon arvoksi saadaan 80 mW. Yksittäisen stimulaatiokerran kesto on maksimissaan 20 minuuttia. Yksittäisen stimulaatiokerran vaatima energiankulutus on pieni tasavirran ollessa maksimissaan 2 mA:a.

Laitteen tulee myös pystyä tallentamaan hoitokertojen ajankohdat ja tulokset myöhempää tarkastelu varten.

Itse stimulaattorin lisäksi tDCS tarvitsee kaksi pinta-alaltaan 35 cm² olevaa sienipäällysteistä kumielektrodia, 2 johtoa elektrodien liittämiseen stimulaattoriin ja elektrodien kiinnitystä varten hihnoja pään ympärille sekä n. 100 mM:n suolaliuosta elektrodien kostutukseen.

4.2.2 Tekninen toteutus

Edellä mainittujen vaatimusten perusteella laitteelle on suunniteltu kuvan 33 lohkokaavio. Lohkokaavio sisältää tarvittavan mikroprosessorin, joka hallitsee laitteen teknisiä osia. Muita kaavion lohkoja ovat tehonlähde, laitteen mittauselektronikka, käyttöliittymä, muisti ja reaaliaikakello.



Kuva 33. Laitteen lohkokaavio.

Mittauselektroniikka muodostuu hoitovirran virtälähteestä, hoitovirran tarkkailusta ja jännitteentarkkailusta. Hoitovirran tarkkailulla valvotaan hoitovirran todellista arvoa. Jännitteentarkkailu seuraa elektrodien välistä jännitettä. Mittauselektroniikka on esitetty kuvassa 34. Virtalähde on muodostettu operaatiovahvistinkytkenällä, joka muuntaa mikroprosessorilta tulevan ohjausjännitteen tasavirraksi. Hoitovirran asetusarvo I_{se} saadaan kaavalla

$$I_{se} = \frac{U_{in}}{R_1} , \quad (9)$$

jossa U_{in} on ohjausjännite ja R_1 on vastus, joka on ohjausjännitteen ja hoitovirran suhde. Jännitteentarkkailu tarkkailee elektrodien välistä jännitettä U_e . Jännitteentarkkailu muodostuu operaatiovahvistimen muodostamasta puskuripiiristä ja jännitteenjakoresistansseista R_3 ja R_4 . Elektrodien välinen jännite U_e muunnetaan jännitteenjaolla mikroprosessorin AD-muuntimen jännitteeksi U_{AD0} sopivaksi kaavan

$$U_{AD0} = \frac{R_4}{R_3 + R_4} \cdot (U_e + U_{in}) \quad (10)$$

mukaan. Ratkaisemalla kaava 10 muuttujan U_e suhteen, saadaan

$$U_e = \frac{R_3 + R_4}{R_4} \cdot U_{AD0} - U_{in} , \quad (11)$$

jolla voidaan laskea elektrodien välinen jännite. Hoitovirran tarkkailu tarvitsee elektrodien välisen jännitteen U_e tarkkailun lisäksi toisen samanlaisen jännitteentarkkailun, joka tarkkailee virtälähteestä tulevaa jännitettä U_{DC} . Hoitovirran tarkkailu tarkkailee virtälähteestä tulevan hoitovirran I_e suuruutta. Kaavaa 11 soveltamalla saadaan

$$U_{DC} = \frac{R_5 + R_6}{R_6} \cdot U_{AD1} - U_{in} , \quad (12)$$

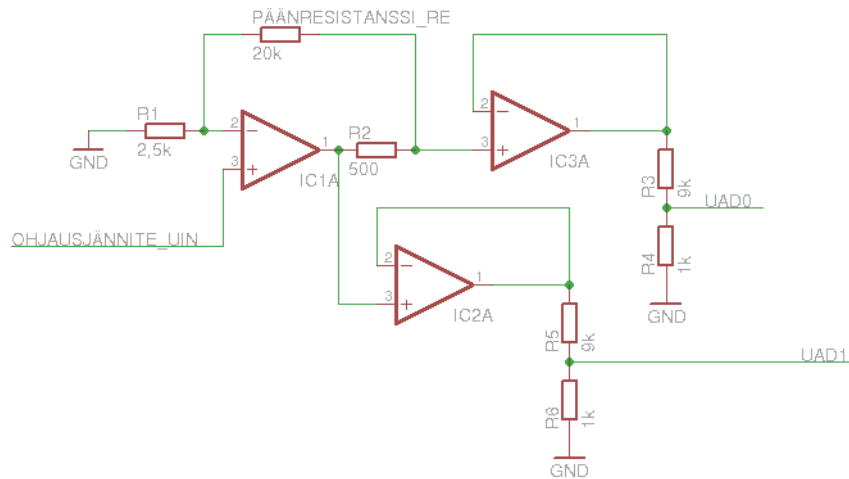
jolla voidaan laskea virtälähteen ulostulojännite U_{DC} mikroprosessorin mittaaman jännitteen U_{AD1} avulla. Hoitovirta I_e saadaan laskettua kaavalla

$$I_e = \frac{U_{DC} - U_e}{R_2} , \quad (13)$$

jossa R_2 on virtavastus. Virtavastuksen ja sen yli olevan jännitteen avulla voidaan määrittää hoitovirran I_e arvo. Elektrodien välinen resistanssi R_e voidaan määrittää kaavalla

$$R_e = \frac{U_e}{I_e} . \quad (14)$$

Tarkkailemalla hoitovirtaa ja elektrodien välistä jännitettä voidaan laskea elektrodien välinen resistanssi.



Kuva 34. Laitteen mittauselektroniikka

Laitteen tehonlähteenä toimii joko paristo tai akku. Tehonlähteen tulee antaa tarvittavat käyttöjännitteet mittauselektroniikalle, mikroprosessorille ja muille kuvan 33 lohkokaa-vion osille. Mittauselektroniikan tarvitsevan käyttöjännitteen U_M määrittelevät maksimi-hoitovirta, suurin pääresistanssi ja muut virtasilmukan resistanssit kaavan

$$U_M = (R_e + R_1 + R_2) \cdot I_e \quad (15)$$

avulla. Laskemalla annetuilla maksimi-arvoilla käyttöjännitteen arvoksi saadaan 46 V.

Hoitokertojen tallentamista varten laitteessa tulee olla massamuisti, johon soveltuu esimerkiksi muistikortti. Hoitokertojen ajankohtien määrittämiseksi laite tarvitsee reaaliaikakellon, joka laskee nykyisen ajanhetken.

Jotta laitteen käyttäjä voisi hallita laitetta, tarvitaan käyttöliittymä. Käyttöliittymässä tulee olla LCD-näyttö, painikkeita, kaiutin merkkiääntä varten ja LED-merkkivalo.

Laitteen toiminnallisuuden mahdollistaa mikroprosessori, jonka tulee olla ominaisuuksiltaan laitteelle sopiva. Mikroprosessorin pitää pystyä tuottamaan ohjausjännite mittaus-elektroniikan virtalähteelle. Ohjausjännitettä varten tarvitaan DA-muunnin (digital to analog converter). Jännitteentarkkailua varten mikroprosessorin pitää pystyä mittaamaan analogisia jännitteitä. Tähän mikroprosessori tarvitsee AD-muuntimen (analog to digital converter). Mikroprosessorin pitää pystyä liittymään myös reaaliaikakelloon, muistikorttiin sekä käyttöliittymän komponentteihin.

4.2.3 Laitteen toiminnallisuus

Laitteen toiminta on hyvin yksinkertainen. Stimulaattorin LCD-näyttö selkeyttää laitteen valikkotoimintoja, joita hallitaan painikkeiden avulla (~4kpl). Valikon avulla pystytään valitsemaan tarvittavat stimulaatioparametrit, kuten hoitovirran voimakkuus, stimulaation kesto sekä hoitovirran nousu- ja laskuajat. Hoitovirran voimakkuus voidaan valita seuraavista lukemista 0,5mA ; 1mA ; 1,5mA tai 2mA. Stimulaation kesto voidaan valita vaihtoehtoista 5min, 10min, 15min, 20min. Hoitovirran nousu- ja laskuajat voidaan valita arvoista 10s, 20s, tai 30s. Laite voi kysyä halutaanko stimulaatio tallentaa tai sitten stimulaatio tallennetaan automaattisesti laitteen muistikortille.

Kun tarvittavat toimenpiteet, kuten elektrodien kiinnitys ja stimulaatioparametrien valinnat, on tehty, stimulaatio voidaan aloittaa painiketta painamalla. Stimulaation alussa hoitovirta kasvaa nolasta valittuun arvoon nousuajan verran. Stimulaation aikana laite tarkkailee hoitovirran tasoa ja elektrodien välistä resistanssia ilmoittamalla näytöllä nykyisen

lukeman sekä hoitovirralla että elektrodien väliselle resistanssille. Jos resistanssi kasvaa liian isoksi, laite ilmoittaa siitä merkkiäänellä ja merkkivalolla. Jos elektrodien resistanssi ei käyttäjän toimesta (elektrodit liian kuivat) laske tietyn ajan kuluessa sopivalle tasolle, laite keskeyttää stimulaation automaattisesti. Hoitovirtaa pienennetään vähitellen, jotta käyttäjälle ei aiheutuisi tuntemuksia nopeasta hoitovirran katkaisusta. Näytöllä näkyy myös stimulaation keston ajanmittaus. Onnistuneen stimulaation lopussa hoitovirta laskee nolnaan laskuajan kuluessa. Stimulaatio on päättynyt ja stimulaatio voidaan kuitata suoritetuksi painikkeen avulla, jolloin stimulaation tallennus myös päättyy.

Tämä laite toimii sekä anodiselle että katodiselle stimulaatiolle. Jos laitteen halutaan toimivan myös sham-ominaisuudella, hoitovirran tulee laskea tietyn ajan kuluessa nolnaan heti hoitovirran nousuajan jälkeen. Tämän jälkeen hoitovirta pysyy nollassa, kunnes stimulaation lopussa hoitovirta nousee taas hoitovirran arvoon ja laskee sen jälkeen takaisin nolnaan laskuajan verran.

4.2.4 Jatkokehittely

Mikäli laitetta halutaan tehdä eteenpäin, laite tulisi suunnitella tarkemmin. Ensiksi täytyisi miettiä oikeanlaiset komponentit, joilla on laitteen toimintaan vaadittavat ominaisuudet. Tärkeimmät valittavat komponentit ovat operaatiovahvistimet ja mikroprosessori. Nämä toimivat tietyillä jännitealueilla, jotka pitäisi ottaa huomioon laitteen tehonlähdettä suunniteltaessa. Laitteen tehonlähde pitäisi mitoittaa oikein, jotta se tuottaisi tarvittavat jännitteet operaatiovahvistimille ja mikroprosessorille. Todennäköisesti tehonlähteen tuottama jännite on liian pieni, joten sitä joudutaan nostamaan. Suuri osa tässä työssä esitellyistä tDCS-laitteista tarvitsee tehonlähteenä kaksi 9 V alkaliparistoa (Liite 1), joten tästä syntyisi vain 18 voltin jännitelähde. Suunniteltu laite tarvitsee 46 V:n jännitteen. Jännitteennostoon voidaan käyttää DC-DC jännitemuuntajaa.

Mittauspiirin toimintaa eri olosuhteissa tulisi simuloida. Mittauspiirin virtalähde pitäisi suunnitella valmiiksi. Saatavilla on myös valmiita komponentteja, jotka toimivat suoraan virtalähteinä. Koko laitteen elektroniikkasuunnittelu tulisi viimeistellä.

Sulautetun laitteen ohjelma tulisi suunnitella siten, että tietyt ohjelmalta vaaditut ominaisuudet onnistuvat. Varsinkin elektrodien välisen resistanssin kipuraja täytyisi määrittää selkeästi. Suunniteltu laite kestää 20 k Ω :n kuorman, mutta kipurajan resistanssi voitaisiin määrittää esimerkiksi arvoon 10 k Ω :a. Jos elektrodien resistanssi menee tämän yläpuolelle, ohjelma antaa äänimerkki komennon ja tarvittaessa lopettaa stimuloinnin. Muita vaatimuksia ohjelmalle on stimulaatioparametrien valinnat sekä näiden oikea toteuttaminen että tarkkailu. Mikroprosessorin ohjelmakoodi täytyisi toteuttaa toimimaan suunnitelman mukaan. Lopuksi koko ohjelma tulisi toteuttaa ja testata useampaan kertaan erilaisissa stimulaatio-olosuhteissa.

5 Tulokset

Työn tässä osassa käydään lävitse oleellisia tDCS-stimulaatioon kohdistuvia tuloksia, joita työn pohjalta on noussut esiin.

Vaikkakin tDCS:n käyttämää stimolointitekniikkaa on käytetty jo vuosisatojen ajan, tDCS on vielä nykyäänkin tutkijoiden keskuudessa varsin uusi käsite moduloida non-invasiivisesti aivokuorten hermosolujen toimintaa. Varsinainen kiinnostus kyseistä stimulaatiota kohtaan alkoi vuosituhaten vaihteen aikoihin, jolloin tietämys aivojen toiminnasta kasvoi TMS-stimulaation avulla. Verrattuna muihin non-invasiivisiin stimulaatioihin, joita ovat TMS, rTMS, TES tai ECT, tDCS-stimulaatiolla on useita hyviä ominaisuuksia, kuten helppokäyttöisyys, edullisuus, turvallisuus ja ennen kaikkea stimulaatio on miellyttävämpi stimuloivalle henkilölle.

tDCS-stimulaatio suoritetaan heikon tasavirran (0,5-2,0 mA) avulla. Virta syötetään päänahkaan yleensä kahden pään asetettavan sienipäällysteisen pintaelektrodin avulla. Sallitut elektrodien pinta-alat vaihtelevat välillä 25-35 cm², mutta stimulaatioissa käytetään myös pienempiä tai suurempia elektrodeja stimulaation tarkkuuden parantamiseksi. Ihon ja elektrodin välisen resistanssin pienentämiseksi elektrodien sienipäällysteet tulee kostuttaa mieluiten suolaliuoksessa. Pintaelektrodien paikat, jotka perustuvat EEG 10-20 järjestelmään, määrittävät virranjakautumisen aivoissa ja muodostuvan sähkökentän suunnan. Elektrodien koko yhdessä virranvoimakkuuden kanssa määrittävät virrantiheyden suuruuden, jonka suurin sallittu arvo on 0,08 mA/cm². Kahden pään asetetun elektrodin avulla suoritettu stimulaatio aiheuttaa sen, että elektrodin aiheuttama polarisaatio vaikuttaa laajempaa aluetta aivokuorella. Stimulaation kohdennustarkkuus on siten epätarkka, koska muodostunut sähkökenttä vaikuttaa aivokuoren neuroneissa myös kohdennusalueen ulkopuolella.

tDCS-stimulaatiota pidetään hyvin turvallisena stimulaatiomuotona, koska toimenpide ei ole aiheuttanut vakavia haittavaikutuksia tutkimustilanteissa. Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat olleet elektrodien alla tuntuva kihelmöinti tai kutina. Stimulaatiolle ei kuitenkaan ole tehty riittävästi turvallisuustutkimuksia.

Stimulaation vaikutusmekanismista ei ole vielä selkeää käsitystä. Toisin kuin muut edellä mainitut stimulaatiot, tämä stimulaatio ei aiheuta aktiopotentiaalia. tDCS toimii aktiopotentiaaliin vaadittavan kynnysjännitteen alapuolella. Anodisen stimulaation tiedetään lisäävän aivokuoren hermosolujen aktiivisuutta aiheuttamalla solukalvojen depolarisaatiota. Vastaavasti katodinen stimulaatio vaikuttaa hermosoluissa hyperpolarisoivasti vähentäen näin aivokuoren hermosolujen aktiivisuutta. Stimulaatio aiheuttaa hermostollisia muutoksia, jotka saattavat kestää muutamia minuutteja tai yli tunnin stimulaation jälkeen riippuen stimulaation kestosta. Näiden jälkivaikutusten aiheuttajasta ei ole vielä selkeää kuvaa, mutta olettamuksia kyseisten jälkivaikutusten aiheuttajasta on jo olemassa. Uskotaan vahvasti, että pitkäaikaiset jälkivaikutukset aiheutuvat synaptisen mekanismin avulla. Plastisuuden muodostuksessa mukana olevat, glutamaattia vastaanottavat, NMDA-reseptorit sekä todennäköisesti LTP ja LTD ovat ensisijaisia tekijöitä pitkäaikaisten muutosten taustalla. Erilaisten hermostoon vaikuttavien lääkeaineiden avulla tehdyt tutkimukset vahvistavat ainakin NMDA-reseptorien vaikutuksen. tDCS-stimulaatio vaikuttaa oletettavasti hermoston plastisuuden toimintaan. Anodinen stimulaatio vaikuttaa ainakin jänniteherkkien natrium- ja kalsiumkanavien toimintaan. Katodisen stimulaation vaikutusmekanismeista ei ole vielä käsitystä. Oletetaan, että vaikutukset aiheutuvat solukalvon kemiallisista muutoksista, jotka syntyvät polarisaation vaikutuksesta.

tDCS-stimulaatiolle on tehty lukuisia tutkimuksia, joissa on tutkittu stimulaation vaikutuksia sekä terveille henkilöille että potilaille, joilla on jokin neurologinen tai psykologinen sairaus. Stimulaation on usein todettu hyödylliseksi kyseisissä tutkimuksissa. Erityisesti halvauksen jälkeisessä kuntouttamisessa ja vaikean depression hoidossa stimulaatiolla on selkeät tulokselliset näytöt, joiden avulla stimulaatiolla voisi olla mahdollisuus

toimia kyseisten sairauksien hoitomuotona tulevaisuudessa. Tärkeä ominaisuus on myös stimulaation aiheuttama ihmisen kognitiivisten toimintojen parantaminen. Stimulaatio parantaa kielellisiä taitoja, muistia, oppimista sekä matemaattisia taitoja.

Markkinoilla on jo useampia tDCS-stimulaatioon soveltuvia laitteita, jotka on tarkoitettu lähinnä kliinisen tutkimuksen käyttöön. Työhön löytyi neljä eri valmistajaa, joista kahdella on useampia tDCS-stimulaatioon tarkoitettuja laitteita. Jokaisessa laitteessa on sekä tasavirran että elektrodien välisen resistanssin jatkuva tarkkailu. Näillä ominaisuuksilla turvataan potilaan turvallisuus stimulaation aikana. Vierailu Biomedicumiin antoi lisää käsitystä Neuroconn:n DC-stimulator PLUS-laitteen toiminnasta. Työssä suunniteltiin perus tDCS-laite, jolla on vaadittavat perusominaisuudet. tDCS-laite on hyvin yksinkertainen toteuttaa. Tärkein vaatimus tDCS-laitteen suunnittelussa on ensisijaisesti potilaan turvallisuuden takaaminen. Turvallisuus varmistetaan jatkuvalla elektrodien välisen resistanssin tarkkailulla ja tasaisen hoitovirran voimakkuuden kontrolloinnilla. Hoitovirta ei saa missään vaiheessa ylittää 2 mA:n voimakkuutta. Potilaan mukavuutta voidaan lisätä hoitovirran nousu- ja laskuaikojen perusteellisella valinnalla.

6 Pohdintaa

Tässä kohtaa työtä esitellään työssä esille tulleita havaintoja ja pohdintoja. Pohdinnoissa käsitellään tDCS-laitteen toimintaan, tDCS-stimulaation turvallisuuteen ja käyttöön sekä tulevaisuuden näkymiin liittyviä asioita.

Työn rajaaminen oli suhteellisen hankalaa, koska tDCS-stimulaatioon liittyvää tutkimusmateriaalia oli todella paljon. Työssä on käsitelty tDCS:ta vain yleisellä tasolla. Syvempää tutkimustietoa, esimerkiksi erilaisista hoitokeinoista, ei työhön ole otettu mukaan.

6.1 Tekninen toiminta

Stimulaatio vaikuttaa tutkimusten mukaan tehokkaalta, vaikka vain noin puolet päänahalle syötetystä virrasta pääsee vaikuttamaan aivokuoren hermosoluihin. Toinen puolisko virrasta tunkeutuu päänahkaan. Hermosolujen spontaanisen aktivoinnin lisäämiseen tai vähentämiseen tarvitaan hyvin pieni ärsyke. Jos syötetty virta olisi 1 mA, vaikuttava virran määrä olisi 0,5 mA. 35 cm² elektrodeilla aivokuorta vaikuttava virrantiheys olisi 0,014 mA/cm². Virran avulla muodostuva sähkökenttä vaikuttaa aivokuoren neuroneihin. Vielä on epäselvää mihin neuroneihin sähkökenttä vaikuttaa. Sähkökentän suuruus riippuu sekä virrantiheydestä että kudoksen johtavuudesta. Pään kohdistuneessa simulatiossa kallo on selvästikin johtavuudeltaan huonompi kuin muut sitä ympäröivät kudokset ja siksi virrantiheys/sähkökenttä vaimenee suuresti aivokuorelle mentäessä. Kallon huono johtavuusominaisuus ei välttämättä ole ongelma, sillä stimulaatio on toiminut hyvin tutkimuksissa ja stimulaation tarkoituksena on vaikuttaa vain aivokuoren pinnan alueisiin. Jos halutaan vaikuttavampia stimulaatioita, vaihtoehtona on joko syötettävän hoitovirran kasvattaminen yli sallitun 2 mA:n määrän tai yksittäisen stimulaation pitkitäminen ja toistojen lisääminen. Yli 2 mA:n virran käyttämisestä stimulaatioissa ei ole

tietoa ja virranlisäys nostaisi stimulaatiossa mahdollisesti saatavien haittavaikutusten tasoa. Virranmäärän lisäämisen sijaan stimulaation tehokkuutta voitaisiin lisätä pitkittämällä stimulaationkestoa yli 20 minuuttiin tai toistamalla stimulaatiota tarkasti määritellyn ajan välein, jotta stimulaation vaikutukset säilyisivät. Stimulaatiolle pitää määrittää selkeät stimulaatioprotokollat eli toimintatavat, joita voidaan käyttää turvallisesti erilaisen sairauksien potilaille tehokkaan stimulaatiohoidon aikaansaamiseksi.

Stimulaatiossa käytetään kahta suurikokoista elektrodia, jotka asetetaan yleensä päähän. Tämän johdosta stimulaatiosta aiheutuva sähkökenttä/virrantiheys vaikuttaa laajalla alueella aivokuorella. Stimulaatiota ei voida täten tarkasti kohdistaa tiettyyn aivokuoren alueeseen. Tarkkuuden lisäämiseksi on stimuloivaa elektrodia pienennetty tai referenssielektrodia suurennettu. Tarkkuutta voitaisiin lisätä myös asettamalla referenssielektrodi päänaalueen ulkopuolelle, kuten esimerkiksi olkapäälle. tDCS- tutkimuksissa ei kuitenkaan ole käytetty olkapäätä referenssialueena, joten sen vaikutuksesta stimulaation tarkkuuteen ei ole näyttöä. Olkapäähän sijoitettu referenssielektrodi luultavasti vähentäisi stimulaation epätarkkuutta, sillä silloin estettäisiin mahdollisesti päähän syntyvän laajemman vaikutusalueen synty.

6.2 Kliininen toiminta

Stimulaation vaikutustavasta ja pitkäaikaisten vaikutusten syntymisestä ei vielä ole selkeää käsitystä. Tutkimuksissa käytettyjen lääkeaineiden avulla on pyritty selvittämään sitä, miten stimulaatio vaikuttaa solutasolla. Tiedetään, että stimulaatio vaikuttaa kemiallisesti soluihin. Anodisen stimulaation aikana käytetyt lääkeaineet, jotka blokkasivat sekä jänniteherkät natrium- että kalsiumkanavat, estivät stimulaation vaikutukset kokonaan. Anodinen stimulaatio vaikuttaa siten selvästi solukalvojen jänniteherkkien natrium- ja kalsiumkanavien toimintaan. Natrium- ja kalsiumionien solun sisään virtaukset ovat mukana solukalvojännitteen nousussa eli depolarisaation tapahtumisessa ja välittäjäainerakuloiden vapautumisessa synapsirakoon. Glutamaatti välittäjäaineen vastaanottajien

NMDA-reseptorien toiminnan muutos uskotaan olevan päätekijänä pitkäaikaisten vaikutusten synnyssä. Glutamaatti on yleisin eksitatoiva keskushermoston välittäjäaine. Aiheuttaako anodinen stimulaatio siten glutamaatin erityistä, joka tehostaa NMDA-reseptorien aktiivisuutta. Katodisen stimulaation vaikutuksia pystytään pitämään yllä dopamiinivaikutteisen D2-reseptorin aktivoinnin avulla. Jos D2-reseptori toimii tässä inhiboivana reseptorina, dopamiini lisää inhiboivaa toimintaa. Katodisen stimulaation voidaan olettaa aiheuttavan dopamiinin erityistä, joka aktivoi inhiboivat D2-reseptorit.

tDCS ei aiheuta aivokuoren neuroneissa aktiopotentiaalia, sillä tähän tarvittava kynnysarvo ei stimulaatiossa ylity. Aktiopotentiaalin eteneminen kuljettaa synapsien kautta informaatiota hermosolusta toiseen soluun. Vaikka hermoärsykkeen aiheuttamaa aktiopotentiaalia ei tapahdu, tDCS-stimulaatio vaikuttaa kuitenkin ääreishermostossa asti. Motorisen aivokuoren stimulaatiolla pystytään vaikuttamaan muun muassa käden lihakseen. Muut stimulaatiot, kuten TMS ja rTMS, aiheuttavat aktiopotentiaalin etenemisen ja rTMS aiheuttaa suunnilleen samanlaista toimintaa kuin tDCS. Oletettavasti tDCS:n toiminta perustuu aivan muuhun kuin hermosolujen impulssien etenemiseen keskushermostosta ääreishermostoon. Lisää tutkimustietoa tarvitaan selventämään, mikä mekanismi on tDCS-stimulaation aiheuttamien toimintojen takana.

6.3 Turvallisuus ja käyttö

Stimulaatiota pidetään turvallisena, koska operaatio ei ole aiheuttanut tutkimuksissa vakavia haittavaikutuksia eikä sen tiedetä aiheuttavan epileptisiä kohtauksia. Yleisimpinä haittavaikutuksina on kuvattu pientä kihelmöintiä tai kutinaa elektrodien alla tai väsymystä. Stimulaatio on kuitenkin aiheuttanut koehenkilöille palovammoja nimenomaan katodisen elektrodin alle. Ihokudosvammat syntyivät elektrodiresistanssin liiasta kasvusta. Tutkimuksessa käytettiin normaalia vesijohtovettä sienielektrodien (35cm²) kosteutuksessa, stimulaatiparametrit olivat suurimmat mahdolliset ja kahdessa viikossa suoritettiin yhteensä 10 samanlaista stimulaatiota. Stimulaatiolle pitäisi tehdä lisää turvallisuustutki-

muksia. Jos hoidon jokaisella stimulaatiokerralla käytettävät stimulaatioparametrit ovat suuret, pitäisi määrittää selkeästi mikä on turvallinen hoitojakson kesto näillä parametreilla ja kuinka usein stimulaatiota voidaan antaa. Toisin sanoen mikä on sopiva tauko kahden parametreiltaan samanlaisen stimulaation välissä, jos halutaan pitää yllä vielä stimulaation aikaansaamia vaikutuksia.

Myös vesijohtovettä käytetään suolaliuoksen sijaan elektrodisienien kosteutuksessa. Vesijohtoveden ja suolaliuoksen välillä on kuitenkin selvä ero virranjohtavuuskyvyssä. Oikean konsentraation suolaliuos johtaa virtaa paremmin kuin normaali vesijohtovesi. Suolaliuos ei nosta elektrodin ja ihon välistä resistanssia niin nopeasti kuin vesijohtovesi. Suolaliuoksen käyttö voi olla täten miellyttävämpi stimuloitavalle henkilölle. Tulevissa tutkimuksissa pitäisi selvittää, miten elektrodien resistanssin kasvu riippuu käytettävästä elektrodisienten kosteuttajasta.

tDCS-tutkimuksissa ei oteta ollenkaan kantaa siihen, mikä on turvallinen resistanssi elektrodien välillä ja kuinka suuri resistanssi aiheuttaa jo kiputunteja. Oletettavasti turvallisen stimulaation elektrodien välisen resistanssin pitäisi pysyä alle 20 k Ω :ssa. Työssä esitetyt tDCS-laitteet tarkkailevat elektrodien välistä resistanssia ja ilmoittavat, mikäli resistanssi on liian suuri. Resistanssin kynnsarvolle ei ole annettu yhtä selkeää lukemaa, joten todennäköisesti eri tDCS-laitteet on ohjelmoitu ilmoittamaan erisuuruisten resistanssien ylityksistä. Turvallisuuden vuoksi pitäisi selvittää tarkasti turvallisen elektrodiresistanssin raja ja käyttää tätä arvoa tulevilla laitesuunnitelmissa.

Turvallisuuteen liittyy olennaisesti elektrodien oikea sijoittelu päänahalle ja nimenomaan ihon ja elektrodin vakaa kontaktipinta toisiinsa. Elektrodien ja ihon välistä resistanssia vähennetään elektrodisienten kosteutuksella suolaliuoksessa. Elektrodisienien pitäisi pysyä kosteana koko stimulaation ajan. tDCS-stimulaation hyviksi ominaisuuksiksi on nostettu laitteen helppo käytettävyys ja liikuteltavuus ja tämän ansiosta myöskin mahdollisuus laitteen käyttöön kotihoitona. Jotta laitteen käyttö pysyisi turvallisena potilaalle ja ihovammoja ei syntyisi, elektrodien asettelu ja elektrodien kosteutus pitäisi olla optima-

linen. Markkinoilla olevat valmiiksi stimulaatioon ohjelmoidut tDCS-laitteet tarkkailevat ihon ja elektrodin välistä resistanssia ja ilmoittavat jos kontaktipinta on puutteellinen tai resistanssi liian suuri. Laitteen käyttäjä eli potilas hoitaa kuitenkin itse elektrodien paikantamisen, kiinnityksen ja kosteutuksen. Elektrodien asentaminen paikalleen ei välttämättä ole helppoa. Väärä stimuloivan tai referenssielektrodin paikka voi vaikuttaa stimulaation tehokkuuteen. Paikantamista helpottaa mahdollisesti potilaalle valmiiksi räätälöidynt elektrodien paikat. Potilaalle pitäisi kuitenkin antaa selkeät ohjeet sekä elektrodien asentamisesta paikalleen että riittävästä kosteutuksesta nimenomaan oikeanpitoiseen suolaliuokseen.

Keskushermostoon vaikuttavat lääkkeet saattavat vaikuttaa stimulaation tehokkuuteen. Turvallisuussyistä stimulaatiota ei suositella henkilöille, joilla on metallisia implantteja pään lähellä. Myöskin sydämentahdistimen tai sisäkorvaistukkeen käyttäminen on katsottu riskitekijäksi. Näin ollen näiden tekijöiden vaikutuksia stimulaation turvallisuuteen tai vaikutuksiin pitäisi tutkia enemmän. Stimulaation käyttämistä pitää ehkä rajoittaa potilailta, jotka kuuluvat mahdollisiin riskiryhmiin. Lisäksi stimulaatio saattaa vaikuttaa erilaiselta nuorilla kuin vanhoilla ihmisillä. Aivojen kasvaminen ja kehittyminen voi vaikuttaa stimulaation vaikutustapaan.

6.4 Tulevaisuuden näkymät

Tutkimuksien mukaan tDCS:lla on mahdollisuus toimia tulevaisuudessa useiden neurologisten ja psykologisten sairauksien hoitomuotona. Varsinkin halvauksen jälkeisessä kuntoutuksessa kyseisellä stimulaatiolla olisi tulevaisuudessa paljon annettavaa kuten myös vakavan depression hoidossa. Monet hyvät ominaisuudet, suhteessa esimerkiksi rTMS-stimulaatioon, nostavat tDCS:n suosiota entisestään. Lisää tutkimusta tarvitaan stimulaation turvallisuuteen vaikuttavista tekijöistä ja oikeanlaisista stimulaatioparametrien asetteluista tiettyjen sairauksien suhteen, ennen kuin tDCS:ta voidaan käyttää tulevaisuudessa laajalti yleisenä hoitomuotona.

Nykyiset tDCS-laitteet ovat suhteellisen suurikokoisia verrattuna siihen miten yksinkertainen tDCS-laite on. Laitetta voitaisiin pienentää niin, että stimulaatio voitaisiin suorittaa päähän asetettavan lakin avulla. Kaikki oleellinen tekniikka olisi lakissa, jonka toimintaa ohjattaisiin langattoman yhteyden avulla.

7 Yhteenveto ja johtopäätökset

Transkraniaalinen tasavirtastimulaatio eli tDCS nousi uudestaan tämän vuosituhannen alussa tutkijoiden kiinnostuksen kohteeksi kyseisen stimulaation non-invasiivisuuden ja pienien haittavaikutusten takia. Non-invasiivisuudella tarkoitetaan toimintoa, jossa ei kirurgisesti tunkeuduta kehon sisälle. Näiden ominaisuuksiensa vuoksi tutkijat ovat tehneet tDCS:lle useita kokeita, joissa on havaittu stimulaation hyödylliset vaikutukset useissa sekä neurologisissa että psykologisissa sairauksissa. Stimulaatiolla on myös parantavia vaikutuksia ihmisen kognitiivisiin toimintoihin.

tDCS:ssa operoidaan pienellä tasavirralla (0,5–2mA), joka syötetään päänahkaan kahden suuren elektrodin, positiivisen anodin ja negatiivisen katodin, avulla. Stimulaation toiminta perustuu aivokuorten neuronien moduloimiseen polarisaation avulla. Stimulaatio ei kuitenkaan aiheuta hermoimpulssia eli aktiopotentiaalia, koska pienen virran ansiosta aktiopotentiaalille tarvittava kynnysjännite ei ylity. tDCS jakautuu kolmeen stimulaatiomuotoon, anodiseen, katodiseen ja sham-stimulaatioon. Anodinen stimulaatio lisää stimuloitavalla alueella aivokuoren hermosolujen spontaanista aktiivista toimintaa ja muuntaa hermosolujen lepopotentiaalia depolarisaation suuntaan. Katodinen stimulaatio puolestaan vähentää neuronien aktiivisuutta ja tuo lepojännitteen kohti hyperpolarisaatiota. Sham-stimulaatio on placebo-stimulaatio, joka on tärkeä tutkimuksissa käytetty sokko-koemenetelmä.

Stimulaation aiheuttamat vaikutuksen aivokuoren neuroneissa saattavat kestää jopa tunnin tai yli stimulaation jälkeenkin. Jälkivaikutusten kesto riippuu suoritettujen stimulaation kestosta. Näiden pitkäaikaisten vaikutusten uskotaan aiheutuvan synaptisesta mekanismista eli NMDA-reseptorien muutoksesta, mikä on yhdistetty hermostollisen plastisuuden ilmiöön. tDCS-stimulaation oletetaan aiheuttavan muutoksia hermoston plastisudessa. Tämän takia tDCS-stimulaatio on tutkimuksissa todettu hyödylliseksi varsinkin

halvauksen jälkeisessä kuntoutuksessa. tDCS:lla on potentiaalisia mahdollisuuksia myös vakavan depression hoidossa. Stimulaation aiheuttamien kognitiivisten toimintojen kohentamisen vuoksi, stimulaatiolla saattaa olla hyödyllisiä vaikutuksia muun muassa Alzheimer-potilaisiin.

tDCS-stimulaation hyödyt ovat helppokäyttöisyys ja edullisuus. Stimulaatio on havaittu turvallisemmaksi kuin esimerkiksi rTMS. Yleisempiä tutkimuksissa esille tulleita haittavaikutuksia ovat olleet elektrodien alla tuntuva kihelmöinti ja kutina. Stimulaation turvallisuudessa on kuitenkin vielä paljon tutkittavaa, sillä stimulaatio on aiheuttanut tutkimuksien koehenkilöille myös ihokudosvammoja. Yleisesti ottaen stimulaatiota voidaan pitää turvallisena, kun vain yleiset turvallisuustekijät otetaan stimulaatiossa huomioon.

tDCS-stimulaation vaikeutena on sen epätarkkuus, mikä estää stimulaation vaikutuksen vain tiettyyn aivokuoren kohdealueeseen. Stimulaatio vaikuttaa laajempaa aivokuoren aluetta. Tämä ei kuitenkaan ole todettu suureksi ongelmaksi hoidoissa, joissa stimuloidaan laajempaa aivokuoren aluetta. Stimulaation tarkkuutta voidaan parantaa muuttamalla elektrodien kokoja tai lisäämällä elektrodien määrää. Toinen ongelma tDCS-stimulaatiossa on selkeiden turvallisten stimulaatioprotokollien eli stimulaatiotoimintatapojen puute.

Nykyään markkinoilla on useita tDCS-stimulaatioon soveltuvia laitteita, joiden käyttö on kuitenkin rajoittunut vielä vain tutkijoiden keskuuteen. Jokaisen laitteen tarkoituksena on tuottaa turvallinen stimulaatio tarkkailemalla ihon ja elektrodin välistä kontaktin laatua sekä hoitovirtaa. Puutteellinen ihon ja elektrodin kontakti johtaa resistanssin kasvuun elektrodien välillä, mikä taas voi johtaa ihovammaan. Turvallisessa stimulaatiossa elektrodien välisen resistanssin seuranta on hyvin tärkeää.

Non-invasiivisena, edullisena ja helppokäyttöisenä tekniikkana tDCS olisi ihanteellinen hoitotoimenpide tulevaisuuden potilashoidoissa. tDCS-stimulaatiolla onkin hyvät mahdollisuudet toimia tulevaisuudessa useiden neurologisten ja psykologisten sairauksien

hoitomuotona. Kuitenkin ennen kuin tDCS:sta voi tulla tulevaisuudessa käytettävä hoitokeino, stimulaatio tarvitsee lisää tutkimuksia liittyen stimulaation turvallisuusasioihin ja stimulaatioprotokollien täsmentämiseen erilaisille hoidoille sopiviksi.

Lähteet

Antal, A.; Nitsche, M.A.; Paulus, W. 2006. Transcranial direct current stimulation and the visual cortex. *Brain Research Bulletin*. Vol. 68. s. 459-463. ISSN: 0361-9230. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2005.10.006.

Ardolino, G.; Bossi, B.; Barbieri, S. & Priori, A. 2005. Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain.. *The Physiological Society*. Vol. 568.2. s. 653-663. DOI: 10.1113/jphysiol.2005.088310.

Arul-Anandam, A.P.; Loo, C. 2009. Transcranial direct current stimulation: A new tool for the treatment of depression. *Journal of Affective Disorders*. Vol. 117. s. 137-145. ISSN: 0165-0327. DOI: 10.1016/j.jad.2009.01.016.

Baker et al 2010: Baker, J.M.; Rorden, C.; Fridriksson, J., Using transcranial direct-current stimulation to treat stroke patients with aphasia, 2010

Been, G.; Ngo, T.T.; Miller, S.M.; Fitzgerald P.B. 2007. The use of tDCS and CVS as methods of non-invasive brain stimulation-Review. *Brain Research Reviews*. Vol. 56. s. 346-361. ISSN: 0165-0173. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2007.08.001.

Bildman, L.J.; Lippold, O.C.J. & Redfearn, J.W.T. 1964. The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production of long-lasting after-effects. *Journal of Physiology*. Vol. 172. s. 369-382.

Brunoni, A.R.; Nitsche, M.A.; Bolognini, N.; Bikson, M.; Wagner, T.; Merabet, L.; Edwards, D.J.; Valero-Cabre, A.; Rotenberg, A.; Pascual-Leone, A.; Ferrucci, R.; Priori, A.; Boggio, P.S. & Fregni, F. 2012. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): Challenges and future directions. *Brain Stimulation*, Elsevier Inc.. Vol. 5(3). s. 175-195. ISSN: 1935-861X. DOI: 10.1016/j.brs.2011.03.002.

Cogiamanian, F.; Ardolino, G.; Vergari, M.; Ferrucci, R.; Ciocca, M.; Scelzo, E.; Barbieri, S.; Priori, A. 2012. Transcutaneous spinal direct current stimulation. *Frontiers in Psychiatry, Neuropsychiatric imaging and stimulation*. Vol. 3. s. 1-5. DOI: 10.3389/fpsy.2012.00063.

Dundas, J.E.; Thickbroom, G.W. & Mastaglia, F.L. 2007. Perception of comfort during transcranial: effects of NaCl solution concentration applied to sponge electrodes. *Clinical Neurophysiology*. Vol. 118. s. 1166-1170. ISSN: 1388-2457. DOI: 10.1016/j.clinph.2007.01.010.

Fregni, F.; Boggio, P.S.; Nitsche, M.A.; Marcolin, M.A.; Rigonatti, S.P. & Pascual-Leone, A. 2006a. Treatment of major depression with transcranial direct current stimulation: Letters to the Editor. *Bipolar Disorders*. Vol. 8. s. 203-205.

Fregni, F.; Boggio, P.S.; Santos, M.C.; Lima, M.; Vieira, A.L.; Rigonatti, S.P.; Silva, M.T.A.; Barbosa, E.R.; Nitsche, M.A.; Pascual-Leone, A. 2006b. Noninvasive cortical stimulation with transcranial direct current stimulation in parkinson's disease. *Movement Disorders*. Vol. 21 (10). s. 1693-1702. DOI: 10.1002/mds.21012.

Fregni, F.; Thome-Souza, S.; Nitsche, M.A.; Freedman, S.D.; Valente, K.D.; Pascual-Leone, A. 2006c. A Controlled clinical trial of cathodal DC polarization in patients with refractory epilepsy. *Epilepsia*. Vol. 47 (2). s. 335-342.

Gandiga, P.C.; Hummel, F.C. & Cohen, L.G. 2006. Transcranial DC stimulation (tDCS): A tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clinical Neurophysiology*. Vol. 117(4). s. 845-850. ISSN: 1388-2457. DOI: 10.1016/j.clinph.2005.12.003.

Garin, P.; Gilain, C.; Van Damme, J.P.; de Fays, K.; Jamart, J.; Osseman, M.; Vandermeeren, Y. . Short-and long-lasting tinnitus relief induced by transcranial direct current stimulation. *Journal of Neurology*. Vol. 258:11. s. 1940-1948. DOI: 10.1007/s00415-011-6037-6.

Gazzaniga, M.S.; Ivry, R.B. & Mangun, G.R. 2002. *Cognitive Neuroscience, the biology of the mind*, Second Edition. W.W. Norton & Company Inc.. ISBN: 0-393-97777-3.

Groppa, S.; Bergmann, T.O.; Siems, C.; Mölle, M.; Marshall, L.; Siebner, H.R. 2010. Slow-oscillatory transcranial direct current stimulation can induce bidirectional shifts in motor cortical excitability in awake humans. *Neuroscience*. Vol. 166. s. 1219-1225. ISSN: 0306-4522. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.01.019.

Haug, E.; Sand, O.; Sjaastad, O.V.; Toverud, K.C. 2007. *Ihmisen fysiologia*. WSOY. ISBN: 978-951-0-19882-7.

Hayashi, M. 2013. Tutkija. Helsingin Yliopisto, neurotieteen yksikkö. Vierailu 11.1.2013.

Ilmoniemi, R. 2012. Luentomateriaali. Aivojen rakenne ja toiminta. [viitattu 21.11.2012] Saatavissa: <http://www.biomag.hus.fi/braincourse/L2.html#RTFToC12>.

Kadosh, R.C.; Soskic, S.; Iuculano, T.; Kanai, R.; Walsh, V. 2010. Modulating Neuronal Activity Produces Specific and Long-Lasting Changes in Numerical Competence. *Current Biology*. Vol. 20 (22). s. 2016-2020. DOI: 10.1016/j.cub.2010.10.007.

Kuo, H.I.; Datta, A.; Biksom, M.; Paulus, W.; Kuo, M.F.; Nitsche, M.A. 2012. Comparing cortical plasticity induced by conventional and high-definition 4x1 ring tDCS: A neurophysiological study. *Brain Stimulation*. Vol. 5 (4). ISSN: 1935-861X. DOI: 10.1016/j.brs.2012.09.010.

Liebetanz, D.; Koch, R.; Mayenfels, S.; König, F.; Paulus, W.; Nitsche, M.A. 2009. Safety limits of cathodal transcranial direct current stimulation in rats. *Clinical Neurophysiology*. Vol. 120. s. 1161-1167. ISSN: 1388-2457. DOI: 10.1016/j.clinph.2009.01.022.

Lindell Ismo 2009. Sähkön pitkä historia. Otatiето, Helsinki University Press. ISBN: 978-951-672-358-0.

Lindell, I. & Sihvola, A. 2004. Sähkömagneettinen kenttäteoria, 1. Staattiset kentät. Otatiето. ISBN: 951-672-326-8.

Magstim 2011. Käyttöohje. HDCstim. [viitattu 3.10.2012]. Saatavissa: <http://www.magstim.com/tdcs/tdcs-hdcstim>.

Magstim 2012a. Products & their applications. [viitattu 3.9.2012] Saatavissa: <http://www.magstim.com/products-and-applications>.

Magstim 2012b. HDCprog. [viitattu 3.10.2012]. Saatavissa: <http://www.magstim.com/tdcs/hdcprog>.

Magstim 2012c. HDCel. [viitattu 3.10.2012]. Saatavissa: <http://www.magstim.com/tdcs/tdcs-hdcel>.

Malmivuo, J. & Plonsey, R. 1995. Bioelectromagnetism Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields. Oxford University Press. ISBN: 978-0-19-505823-9.

Metropolitan NeuroEar Group (MNEG) 2012. Acoustic Neuroma (Vestibular Schwannoma). Earsite. The Neurotology Research Center. [viitattu 1.1.2012]. Saatavissa: <http://www.earsite.com/acoustic-neuroma-treatment>.

Miranda, P.C.; Lomarev, M. & Hallett, M. 2006. Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation. *Clinical Neurophysiology*. Vol. 117. s. 1623-1629. ISSN: 1388-2457. DOI: 10.1016/j.clinph.2006.04.009.

Nardone, R.; Bergmann, J.; Christova, M.; Caleri, F.; Tezzon, F.; Ladurner, G.; Trinkaus, E.; Golaszewski, S. 2012. Effect of transcranial brain stimulation for the treatment of Alzheimer disease: A Review. *International Journal of Alzheimer's disease*. Vol. 2012 s. 1-5. DOI: 10.1155/2012/687909.

NeuroConn 2009a. Esite. neuroConn DC-stimulator. [viitattu 20.9.2012]. Saatavissa: http://www.neuroconn.de/dc-stimulator_en.

NeuroConn 2009b. Esite. neuroConn DC-stimulator MR. [viitattu 20.9.2012]. Saatavissa: http://www.neuroconn.de/dc-stimulator_mr_en.

NeuroConn 2009c. Esite. neuroConn DC-stimulator MC. [viitattu 20.9.2012]. Saatavissa: http://www.neuroconn.de/dc-stimulator_mc_en.

NeuroConn 2012. Esite. neuroConn DC-stimulator PLUS. [viitattu 20.9.2012]. Saatavissa: [http:// www.neuroconn.de/dc-stimulator_plus_en](http://www.neuroconn.de/dc-stimulator_plus_en).

Newronika 2012. [Verkkomateriaali]. [viitattu 3.10.2012]. Saatavissa: <http://www.newronika.it/index.php?lang=en>.

Nitsche, M.A. & Paulus, W. 2000. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *Journal of Physiology*. Vol. 527.3. s. 633-639. ISSN: 0022-3751.

Nitsche, M.A. & Paulus, W. 2001. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*. Vol. 57(10) s. 1899-1901

Nitsche, M.A. & Paulus, W. 2011. Transcranial direct current stimulation-update 2011. *Restorative Neurology and Neuroscience*. Vol. 29. s. 463-492. ISSN: 0922-6028. DOI: 10.3233/RNN-2011-0618.

Nitsche, M.A.; Boggio, P.S.; Fregni, F.; Pascual-Leone, A. 2009. Treatment of depression with transcranial direct current stimulation (tDCS): A Review. *Experimental Neurology*. Vol. 219. s. 14-19. ISSN: 0014-4886. DOI: 10.1016/j.expneurol.2009.03.038.

Nitsche, M.A.; Cohen, L.G.; Wassermann, E.M.; Priori, A.; Lang, N.; Antal, A.; Paulus, W.; Hummel, F.; Boggio, P.S.; Fregni, F. & Pascual-Leone, A. 2008. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimulation*, Elsevier Inc.. Vol. 1:3. s. 206-223. ISSN: 1935-861X. DOI: 10.1016/j.brs.2008.06.004.

Nitsche, M.A.; Doemkes, S.; Karaköse, T.; Antal, A.; Liebetanz, D.; Lang, N.; Tergau, F. & Paulus, W. 2007. Shaping the effects of transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *Journal of Neurophysiology*. Vol. 97. s. 3109-3117. ISSN: 0022-3077.

Nitsche, M.A.; Liebetanz, D.; Lang, N.; Antal, A.; Tergau, F. & Paulus, W. 2003. Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans. *Clinical Neurophysiology*, Elsevier. Vol. 114. s. 2220-2222. ISSN: 1388-2457. DOI: 10.1016/S1388-2457(03)00235-9.

Nitsche, M.A.; Niehaus, L.; Hoffmann, K.T.; Hengst, S.; Liebetanz, D.; Paulus, W.; Meyer, B.U. 2004. MRI study of human brain exposed to weak direct current stimulation of the frontal cortex. *Clinical Neurophysiology*. Vol. 115. s. 2419-2423. ISSN: 1388-2457. DOI: 10.1016/j.clinph.2004.05.001.

Oostendorp, T.F.; Hengeveld, Y.A.; Wolters, C.H.; Stinstra, J.; Elswijk, G. & Stegeman, D.F. 2008. Modeling Transcranial DC Stimulation. *Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS Conference*. s. 4226-4229. ISSN: 1557-170X. DOI: 10.1109/IEMBS.2008.4650142.

Palm, U.; Keeser, D.; Schiller, C.; Fintescu, Z.; Reisinger, E.; Nitsche, M.A.; Padberg, F. 2008. Skin lesions after treatment with transcranial direct current stimulation (tDCS). *Brain Stimulation*. Vol. 1. s. 386-387. ISSN: 1935-861X. DOI: 10.1016/j.brs.2008.04.003.

Parazzini, M.; Fiocchi, S.; Rossi, E.; Paglialonga, A. & Ravazzani, P. 2011. Transcranial direct current stimulation: Estimation of the electric field and of the current density in an anatomical human head model. *IEEE Transactions on biomedical engineering*. Vol. 58:6. s. 1773-1780. ISSN: 0018-9294. DOI 10.1109/TBME.2011.2116019.

Park, J.; Hong, S.B.; Kim, D.W.; Suh, M.; Im, C.H. 2011. A novel array-type transcranial direct current stimulation (tDCS) system for accurate focusing on targeted brain areas. *IEEE Transactions on magnetics*. Vol. 47 (5). s. 882-885. ISSN: 0018-9464. DOI: 10.1109/TMAG.2010.2072987.

Partanen, J.; Falck, B.; Hasan, J.; Jäntti, V.; Salmi, T.; Tolonen, U. 2006. *Kliininen neurofysiologia*. Duodecim. ISBN: 951-656-101-2.

Paulus, W. 2011. Transcranial electrical stimulation (tES-tDCS; tRNS, tACS) methods. *Neuropsychological Rehabilitation*. Vol. 21 (5). s. 602-617. DOI: 10.1080/0960211.2011.557292.

Poreisz, C.; Boros, K.; Antal, A. & Paulus, W. 2007. Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Research Bulletin, Elsevier Inc.* Vol. 72. s. 208-214. ISSN: 0361-9230. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2007.01.004.

Priori Alberto 2003. Brain polarization in humans: a reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability. *Clinical Neurophysiology*. Vol. 114. s. 589-595. ISSN: 1388-2457. DOI: 10.1016/S1388-2457(02)00437-6.

Priori, A.; Hallett, M.; Rothwell, J.C. 2009. Repetitive transcranial magnetic stimulation or transcranial direct current stimulation?. *Brain Stimulation*. Vol. 2. s. 241-245. ISSN: 1935-861X. DOI: 10.1016/j.brs.2009.02.004.

Ruohonen, J., Karhu, J. 2012. tDCS possibly stimulates glia cells. *Clinical Neurophysiology*. Vol. 123. s. 2006-2009. ISSN: 1388-2457. DOI:10.1016/j.clinph.2012.02.082.

Schlaug, G. & Renga, V. 2008. Transcranial direct current stimulation: a noninvasive tool to facilitate stroke recovery. *Expert Reviews Med. Devices*. Vol. 5(6). s. 759-768. ISSN: 1743-4440. DOI: 10.1586/17434440.5.6.759.

SoterixMedical 2011a. Käyttöohje. 1x1 Transcranial Direct Current (tDCS) Low-Intensity Stimulator Model 1300A, Operator's manual. [viitattu 23.9.2012]. Saatavissa: <http://soterixmedical.com/tdcs/1x1>.

SoterixMedical 2011b. Käyttöohje. 1x1 Limited Total Energy-Transcranial Direct Current (LTE-tDCS) Stimulator Model 1401, Operator's manual. [viitattu 23.9.2012]. Saatavissa: <http://soterixmedical.com/tdcs/lte>.

SoterixMedical 2011c. Käyttöohje. Transcranial Direct Current Stimulator Clinical Trials(tDCS-CT) Model 1501, Operator's manual. [viitattu 23.9.2012]. Saatavissa: <http://soterixmedical.com/tdcs/ct>.

SoterixMedical 2012. tDCS Accessories. [viitattu 3.9.2012]. Saatavissa: <http://soterixmedical.com/tdcs/accessories>.

Stagg, C.J. & Nitsche, M.A. 2011. Physiological Basis of transcranial direct current stimulation, Review. *The Neuroscientist*. Vol. 17(1). s. 37-53. ISSN: 10738584. DOI: 10.1177/1073858410386614.

Suh, H.S.; Lee, W.H.; Cho, Y.S.; Kim, J.H.; Kim, T.S. 2010. Reduced spatial focality of electrical field in tDCS with ring electrodes due to tissue anisotropy. 32nd annual international conference of the IEEE EMBS. Vol. 2010. s. 2053-2056. DOI: 10.1109/IEMBS.2010.5626502.

Thompson, Richard F. 1985. *The brain, an introduction to neuroscience*. W.H. Freeman and Company, New York. ISBN: 0-7167-1461-2.

Tortora, Gerard J. & Derrickson, Bryan 2006. *Principles of anatomy and physiology*, 11th edition. John Wiley & Sons. Inc.. ISBN: 978-0-471-68934-3.

Trans Cranial Technologies 2012a. Käyttöohje. tDCS Stimulator (1ch) Manual. [viitattu 3.10.2012]. Saatavissa: <http://www.trans-cranial.com/manuals>.

Trans Cranial Technologies 2012b. tDCS Transcranial Stimulation Kit. [viitattu 3.10.2012]. Saatavissa: <http://www.trans-cranial.com/tdcs-transcranial-stimulation-kit.html>.

Utz, K.S.; Dimova, V.; Oppenländer, K. & Kerkhoff, G. 2010. Electrified minds: Transcranial direct current stimulation (tDCS) and Galvanic Vestibular Stimulation (GVS) as methods of non-invasive brain stimulation in neuropsychology- A review of current data and future implications. *Neuropsychologia*. Vol. 48. s. 2789-2810. ISSN: 0028-3932. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2010.06.002.

Wagner, T.; Valero-Cabre, A. & Pascual-Leone, A. 2007. Noninvasive human brain stimulation. *Annual Reviews of Biomedical Engineering*. Vol. 9. s. 527-565. ISSN: 1523-9829. DOI: 10.1146/annurev.bioeng.9.061206.133100.

Wassermann, E.M. & Grafman, J. 2005. Recharging cognition with DC brain polarization. *TRENDS in Cognitive Sciences*. Vol. 9:11. s. 503-505. ISSN: 1364-6613. DOI: 10.1016/j.tics.2005.09.001.

Wassermann, E.M.; Epstein, C.M.; Ziemann, U.; Walsh, V.; Paus, T. & Lisanby, S.H. 2008. *The Oxford Handbook of Transcranial Stimulation*. Oxford University press. ISBN: 978-0-19-856892-6.

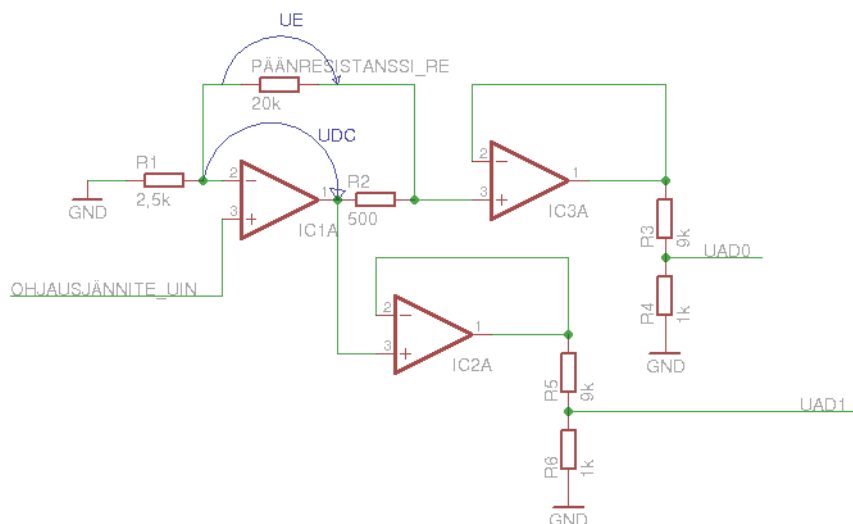
Webster, John G. 1998. *Medical instrumentation application and desing*, third Edition. John Wiley & Sons, Inc.. ISBN: 0-471-15368-0.

Liite A. Valmistaja-taulukko

Valmistaja	Laite	Hoitovirran valinta	Stimulaation kesto	Virran nousu- ja laskuaika	Hoito-virran tarkkailu	Elektrodien resistanssin tarkkailu	Tehonlähde	Kotihoito mahdollinen
NeuroConn GmHb	DC-STIMULATOR	0-5,0 mA, 0,25 mA lisäyksillä	0 – 1800 s	1-120 s	Kyllä	Kyllä	Akku	Ei
	DC-STIMULATOR PLUS	0-4,5mA	15-1800 s	1-120 s	Kyllä	Kyllä	Akku	Kyllä
	DC-STIMULATOR MR	0-4,5mA, 0,025 mA lisäyksillä	15-1800 s	1-120 s	Kyllä	Kyllä	Akku	Kyllä
	DC-STIMULATOR MC	0,05-5,0 mA	Vapaaasti valittavissa	Ei tiedossa	Kyllä	Kyllä	Ulkoinen virtalähde	Ei
Newronika	HDCkit/HDCstim	0,5-1,5 mA	0 – 30 min	7 s	Kyllä	Kyllä	2x1,5V AA	Kyllä
Soterixmedical	1x1 tDCS	1,0; 1,5; 1,75 ; 2,0 mA	10,20,30,40 min	30 s	Kyllä	Kyllä	2x9V alkaliparistoa	Ei
	1x1 LTE tDCS	0,5; 1,0; 1,25; 1,5 mA	5,10,15,20 min	30 s	Kyllä	Kyllä	2x9V alkaliparistoa	Ei
	1x1 Clinical Trials tDCS	Ei tiedossa	Ei tiedossa	30 s	Kyllä	Kyllä	2x9V alkaliparistoa	Ei
Trans Cranial Technologies	tDCS Transcranial Stimulation Kit	0,5-2,0 mA, 0,1mA lisäyksillä	0 – 30 min	Nousu: 30s Lasku: kiinteä 5s	Kyllä	Kyllä	2x9V alkaliparistoa	Ei

Liite B. Mittauspöytäkirja

Diplomityössä suunniteltiin tDCS-laitteen mittauspiiri, joka on kuvassa B.1.



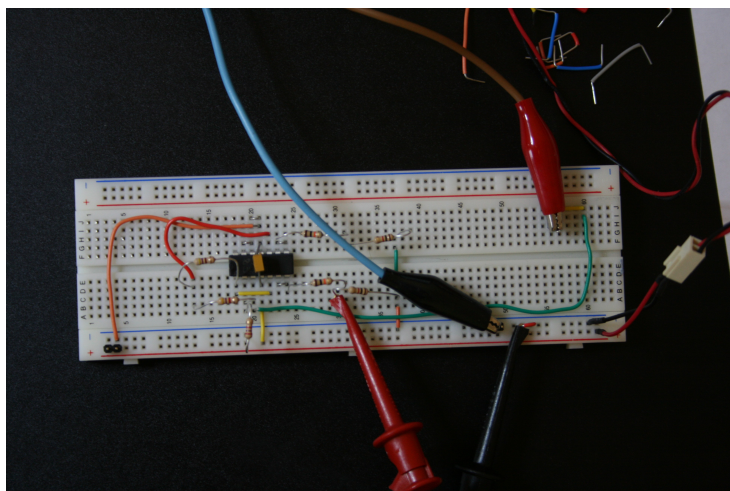
Kuva B.1. tDCS-laitteen mittauspiiri

Mittauspiiri kytkettiin kytkentäalustalle, käyttäen tarvittavia komponentteja. Operaatiovahvistimiin käytettiin komponenttia LM324AN, joka sisältää yhteensä neljä operaatiovahvistinta. Tarvittavia vastuksia oli yhteensä 7 kappaletta. Vastuksien arvot on annettu taulukossa B.1.

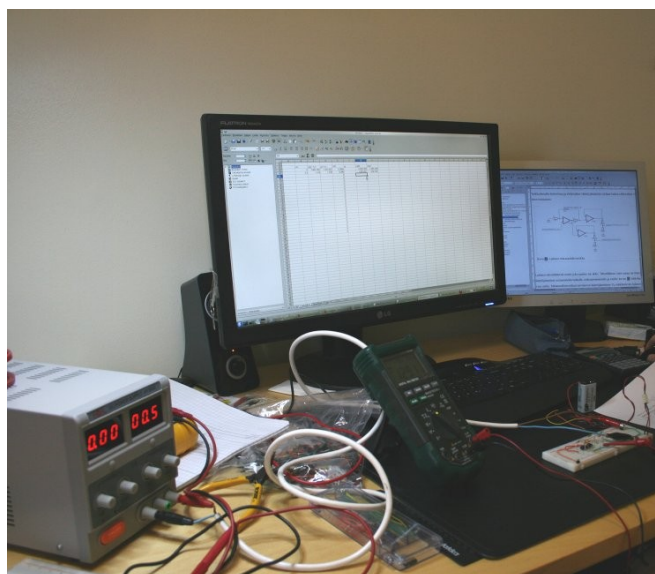
Taulukko B.1. Kytkennän vastuksien arvot

Vastus	Arvo
R1	2671 Ω
R2	464 Ω
R3	9830 Ω
R4	976 Ω
R5	9840 Ω
R6	986 Ω
Re	4620 Ω

Piirin tehollähteenä käytettiin 9 voltin neppariparistoa, jonka todellinen jännite oli 9,52 volttia. Piirin ohjausjännitettä U_{in} säädettiin väliltä 0-5 volttia. Mittauspiirin kytkentä on kuvassa B.2 ja mittauslaitteisto on kuvassa B.3.



Kuva B.2. Mittauspiirin kytkentä



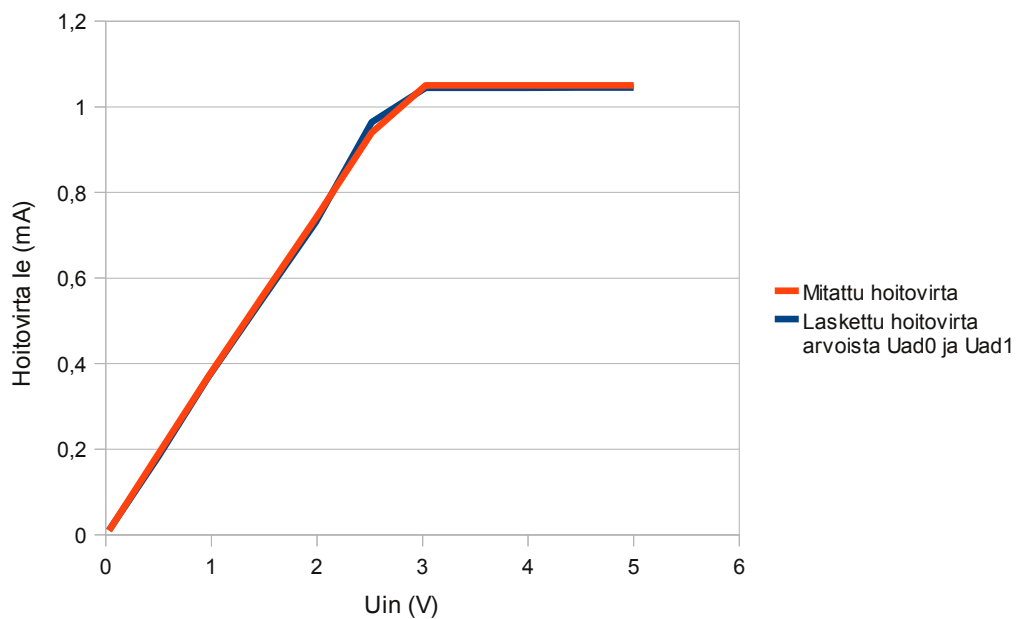
Kuva B.3. Mittauslaitteisto

Mittauspiirin kytkennälle suoritettiin taulukon B.2 mukaiset mittaukset. Mittaustuloksissa on mitattu ohjausjännitteen U_{in} todellinen arvo. Jokaisella ohjausjännitteen arvolla on mitattu mittauspiiriin vastuksen R_2 molemmille puolille syntyvät jännitteet $U_{DC} + U_{in}$ ja $U_e + U_{in}$, virtasilmukkaan syntyvä hoitovirta I_e sekä mikroprosessorille sovitettut jännitteet U_{AD0} ja U_{AD1} .

Taulukko B.2. Mittaustulokset

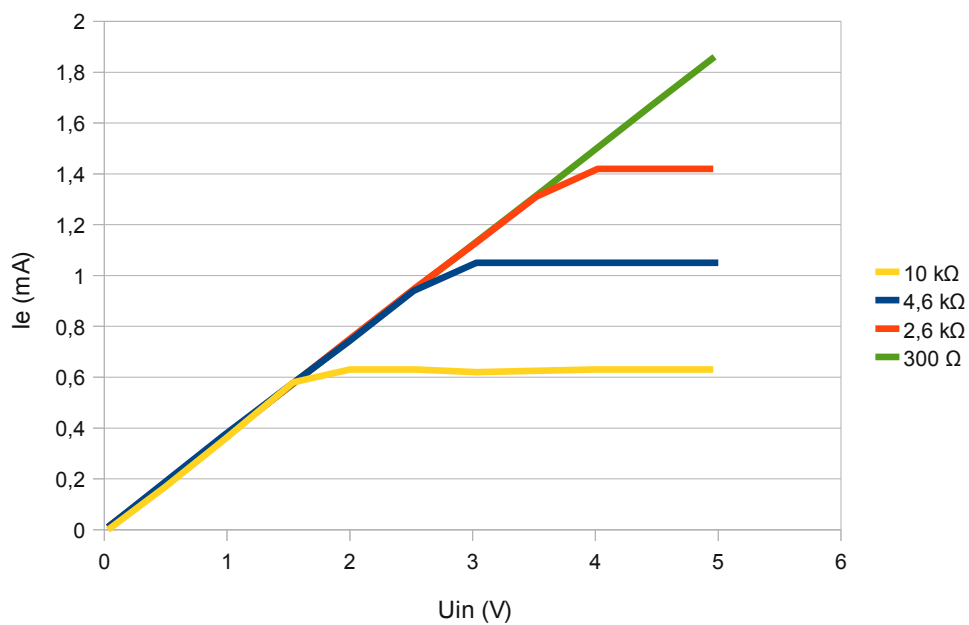
U_{in} (V)	$U_{DC} + U_{in}$ (V)	$U_e + U_{in}$ (V)	I_e (mA)	U_{AD0} (V)	U_{AD1} (V)
0,03	0,08	0,07	0,01	0,01	0,01
0,5	1,42	1,33	0,19	0,12	0,13
0,97	2,81	2,64	0,37	0,24	0,26
1,49	4,31	4,05	0,56	0,37	0,39
1,98	5,79	5,45	0,74	0,49	0,53
2,52	7,37	6,92	0,94	0,63	0,67
3,03	8,24	7,74	1,05	0,7	0,75
3,52	8,22	7,73	1,05	0,70	0,75
3,95	8,21	7,72	1,05	0,69	0,75
4,51	8,2	7,71	1,05	0,69	0,75
5	8,19	7,7	1,05	0,69	0,75

Hoitovirran I_e kuvaaja on esitetty kuvassa B.4. Kuvaajassa on sekä mitatun hoitovirran arvot että mitatuista jännitteen arvoista U_{AD0} ja U_{AD1} laskettu hoitovirta. Kuvaajasta nähdään, että jännitteistä laskettu hoitovirta täsmää hyvin mitatun hoitovirran kanssa.



Kuva B.4. Hoitovirta I_e :n kuvaaja ohjausjännitteen U_{in} suhteen.

Piiriä mitattiin myös eri pään resistanssin R_e :n arvoilla. Resistanssien arvot olivat väliltä $300 \Omega - 10 \text{ k}\Omega$. Kuvassa B.5 on esitetty hoitovirran I_e kuvaajat eri pään resistansseille.



Kuva B.5. Mitattujen hoitovirtojen I_e kuvaajat eri pään resistansseille ohjausjännitteen U_{in} suhteen.

Kuvasta B.5 voidaan päätellä, että pään resistanssin eli kuormaresistanssin kasvaessa hoitovirta ei pysty nousemaan kuin tiettyyn arvoon asti. Teholähteen tuottaessa 9,52 voltia kuormaresistanssi saa olla maksimissaan 1760 Ω :a, jotta hoitovirta I_e olisi 2,0 mA:a. Laitteen käyttöaluetta voidaan kasvattaa teholähteen jännitettä suurentamalla.